

PNEUMON • VOL. 25 • SUPPLEMENT No 1 • 2012

ΠΝΕΥΜΩΝ • ΤΟΜΟΣ 25 • ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΟ ΤΕΥΧΟΣ 1 • 2012

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

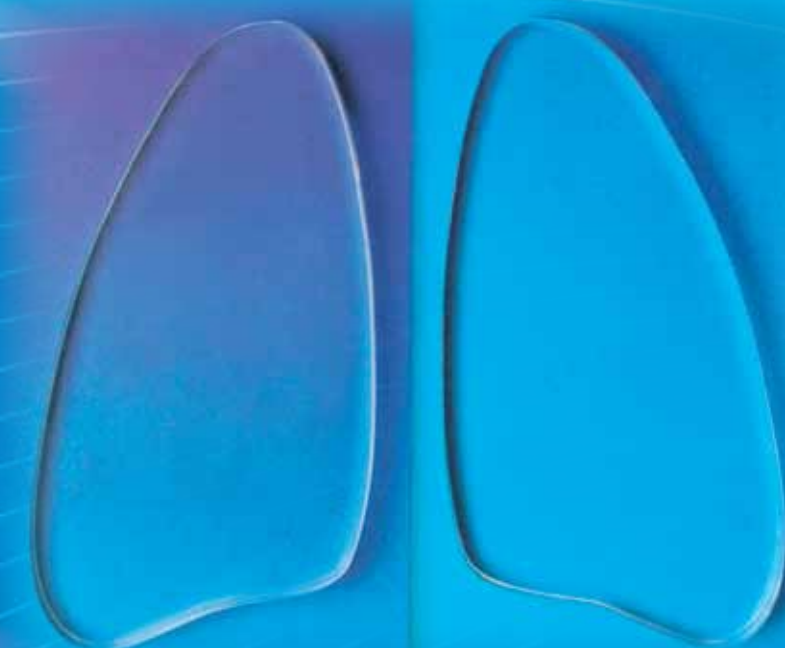
ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON
QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

ISSN 1105-848X

e-ISSN 1791-4914



www.pneumon.org

Cited in:

• **SCOPUS**

• EMBASE

• Copernicus Index

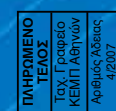
• Google Scholar

• DOAJ

ΑΘΗΝΑ

ATHENS

ΠΝΕΥΜΩΝ/PNEUMON • ΤΟΜΟΣ/VOL. 25 • ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΟ ΤΕΥΧΟΣ/SUPPLEMENT No 1 • 2012



ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ Α. Μεσογείων 380 - 15341 Αγία Παρασκευή Αττικής 069414531

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΙΑ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ



ΕΠΙΣΗΜΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΟΡΓΑΝΟ



ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Ιδιοκτήτης: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

ISSN 1105-848X
e-ISSN 1791-4914

www.pneumon.org
www.mednet.gr/pneumon
www.hts.org.gr
www.indexcopernicus.com
www.scopus.com
www.embase.com
www.scolar.google.gr
www.doaj.org

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ
Περιοδικό ΠΝΕΥΜΩΝ
Μεσογείων 152
Αθήνα 11527
Νοσοκομείο Νοσημάτων
Θώρακος Αθηνών
"Η Σωτηρία"
Τηλ.: 210 7487723,
e-mail: pneumon@hts.org.gr

FREE ONLINE ACCESS

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Εσωτερικού€ 20
Μέλη ΕΠΕ - ΕΒΕ€ 20
Ειδικευόμενοι - Φοιτητές€ 20
Εταιρείες - Οργανισμοί€ 20
Βιβλιοθήκες€ 20
Εξωτερικού€ 50

Εκτύπωση:

ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ

Λ. Μεσογείων 380, 153 41 Αγία Παρασκευή
Τηλ: 210.6000.643, fax: 210.6002295
e-mail: techn@hol.gr

Εκδότης: Μ. Στεφανάκης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης: Δημοσθένης Μπούρος

Βοηθοί σύνταξης: Κώστας Κωστίκας
Στέλιος Λουκίδης
Πέτρος Μπακάκος

Ιωάννης Πνευματικός
Γεώργιος Σταθόπουλος
Joanna Floros PhD (USA)

Διεθνής Συντακτική Επιτροπή

Philippe Astoul (France)
Bruno Balbi (Italy)
Peter J. Barnes (UK)
Robert Baughman (USA)
Semra Bilaceroglou (Turkey)
Christopher Bolliger (South Africa)
Philippe Camus (France)
John Catravas (USA)
Carlos Robalo Cordeiro (Portugal)
Ulrich Costabel (Germany)
Vincent Cotin (France)
Claudio Donner (Italy)
Elisabeth Fireman (Israel)
Patricia Haslam (UK)
Kazuhiro Ito (UK)
Talmadge King (USA)
Richard Light (USA)
Fernando Martinez (USA)
Dario Olivieri (Italy)
Paco Panadero (Spain)
Panos Pantelidis (UK)
Martin Petrek (CZ)
Vesna Petrovic (Serbia)
Udaya Prakash (USA)
Ganesh Raghu (USA)
Steven Rennard (USA)
Paola Rotoli (Italy)
Om Sharma[†] (USA)
Cuneyt Tetikurt (Turkey)
Theocharis Theocharides (USA)
Argyris Theophilopoulos (USA)
Athol Wells (UK)

Μέλη Εθνικής Συντακτικής Επιτροπής

Αντώνης Αντωνιάδης (Σέρρες)
Νικόλαος Γαλάνης (Θεσ/νίκη)
Δημήτριος Γεωργόπουλος (Ηράκλειο)
Μίνα Γκάγκα (Αθήνα)
Κώστας Γουργουλιάνης (Λάρισα)
Γεώργιος Δημόπουλος (Αθήνα)
Κώστας Ζαρογουλίδης (Θεσ/νίκη)
Κωνσταντίνος Κατής (Αθήνα)
Γεώργιος Κολιός (Αλεξανδρούπολη)
Επαμεινώνδας Κοσμάς (Αθήνα)
Νικόλαος Κουλούρης (Αθήνα)
Αντωνία Κουτσούκου (Αθήνα)
Σταύρος Κωνσταντινίδης (Αλεξανδρούπολη)
Κώστας Κωνσταντίνου (Αθήνα)
Σταύρος Κωνσταντόπουλος (Ιωάννινα)
Κατερίνα Μαλαγάρη (Αθήνα)
Αργύρης Μιχαλόπουλος (Αθήνα)
Γεώργιος Μπαλτόπουλος (Αθήνα)
Παναγιώτης Μπεχράκης (Αθήνα)
Γεώργιος Νάκος (Ιωάννινα)
Σπύρος Παπίρης (Αθήνα)
Βλάσης Πολυχρονόπουλος (Αθήνα)
Κώστας Πρίφτης (Αθήνα)
Αντώνης Ρασιδάκης (Αθήνα)
Νικόλαος Σιαφάκας (Ηράκλειο)
Μιχάλης Τουμπής (Αθήνα)
Γεώργιος Τσελέπης (Αθήνα)
Μάριος Φρουδαράκης (Αλεξανδρούπολη)

PNEUMON

ΤΡΙΜΗΝΙΑ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

THE HELLENIC
THORACIC
SOCIETY
(HTS)



OFFICIAL JOURNAL



THE GREEK
BRONCHOLOGIC
SOCIETY
(GBS)

Owner: GREEK BRONCHOLOGIC SOCIETY

ISSN 1105-848X
e-ISSN 1791-4914

www.pneumon.org
www.mednet.gr/pneumon
www.hts.org.gr
www.indexcopernicus.com
www.scopus.com
www.embase.com
www.scolar.google.gr
www.doaj.org

ADDRESS:
PNEUMON
Medical Journal
Athens Chest Hospital (Sotiria)
152 Messogion Ave.
Athens 11527 - Greece
Tel.: 210-7487723
e-mail: pneumon@hts.org.gr

FREE ONLINE ACCESS

ANNUAL SUBSCRIPTIONS

Inland€ 20
Members of HTS and GBS.....€ 20
Interns-Medical Students€ 20
Medical Societies€ 20
Medical Libraries€ 20
Abroad€ 50

Publisher:

TECHNOGRAMMA

380 Messogion Ave., 153 41 Athens - Greece
Tel.: +30 210 6000643, Fax: +30 210 6002295
e-mail: techn@hol.gr

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief: Demosthenes Bouros, MD, PhD, FCCP

Associate Editors: Kostas Kostikas, MD, FCCP
Stelios Loukidis, MD, FCCP
Petros Bakakos, MD

Ioannis Pneumatikos, MD, FCCP
Georgios Stathopoulos, MD
Joanna Floros PhD (USA)

International Board

Philippe Astoul (France)
Bruno Balbi (Italy)
Peter J. Barnes (UK)
Robert Baughman (USA)
Semra Bilaceroglou (Turkey)
Christopher Bolliger (South Africa)
Philippe Camus (France)
John Catravas (USA)
Carlos Robalo Cordeiro (Portugal)
Ulrich Costabel (Germany)
Vincent Cotin (France)
Claudio Donner (Italy)
Elisabeth Fireman (Israel)
Patricia Haslam (UK)
Kazuhiro Ito (UK)
Talmadge King (USA)
Richard Light (USA)
Fernando J. Martinez (USA)
Dario Olivieri (Italy)
Paco Panadero (Spain)
Panos Pantelidis (UK)
Martin Petrek (CZ)
Vesna Petrovic (Serbia)
Udaya Prakash (USA)
Ganesh Raghu (USA)
Steven Rennard (USA)
Paola Rotoli (Italy)
Om Sharma[†] (USA)
Cuneyt Tetikkurt (Turkey)
Theocharis Theocharides (USA)
Argyris Theophilopoulos (USA)
Athol Wells (UK)

National Board

Antonis Antoniadis (Serres)
George Baltopoulos (Athens)
Panagiotis Behrakis (Athens)
George Dimopoulos (Athens)
Marios Froudarakis (Alexandroupolis)
Mina Gaga (Athens)
Nikolaos Galanis (Thessaloniki)
Demetrios Georgopoulos (Heraklion)
Kostas Gourgoulis (Larisa)
Konstantinos Katis (Athens)
George Kolios (Alexandroupolis)
Stauros Konstantinidis (Alexandroupolis)
Kostas Konstantinou (Athens)
Stavros Konstantopoulos (Ioannina)
Epameinondas Kosmas (Athens)
Nikolaos Koulouris (Athens)
Antonia Koutsoukou (Athens)
Katerina Malagari (Athens)
Argyris Michalopoulos (Athens)
George Nakos (Ioannina)
Spyros Papiris (Athens)
Vlasis Polychronopoulos (Athens)
Kostas Priftis (Athens)
Antonis Rassidakis (Athens)
Nikolaos Siafakas (Heraklion)
Michael Toubis (Athens)
George Tselepis (Athens)
Kostas Zarogoulidis (Thessaloniki)

Περιεχόμενα

ΑΡΘΡΟ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Οδηγίες για την αντιμετώπιση των νοσημάτων του αναπνευστικού: Από τις διεθνείς θέσεις ομοφωνίας στην Ελληνική πραγματικότητα Δ. Μπούρος	7
---	---

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια Κ. Κωστίκας, Γ. Χειλάς, Σ. Μιχαηλίδης, Θ. Κοντακιώτης, Ε.Ν. Κοσμάς, Ν. Τζανάκης.....	9
Βρογχικό Άσθμα: Θεραπευτικές εξελίξεις Σ. Λουκίδης, Π. Μπακάκος, Ε. Ζέρβας, Δ. Παπακώστα, Κ. Σπυρόπουλος, Ν. Κουλούρης.....	25
Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση: Θεραπευτικά Πρωτόκολλα Γ.Γ. Πίτσιου, Ι. Μητρούσκα	31
Εμπειρική Θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας Ι.Π. Κιουμής.....	39
Μη Επεμβατικός Αερισμός Θετικής Πίεσης στη Σοβαρή Οξεία Αναπνευστική Ανεπάρκεια Ι. Πνευματικός, Δ. Γεωργόπουλος, Ν. Γαλάνης, Γ. Νάκος, Β. Παπαιωάννου	47
Αντιμετώπιση καρκίνου του πνεύμονα Α. Ράπτη, Θ. Κερενίδη, Κ. Ζαρογουλίδης	51
Σύνδρομο απνοιών κατά τον ύπνο Π. Στεφόπουλος, Χ. Μερμίγκης, Γ. Δασκαλόπουλος, Μ. Αλχανάτης.....	67
Νεότερες στρατηγικές και κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της οξείας πνευμονικής εμβολής Γ.Κ. Χαλικιάς, Σ.Β. Κωνσταντινίδης.....	76
Θεραπεία της φυματίωσης Κ. Κωνσταντίνου, Α. Παπαβασιλείου, Σ. Κωνσταντόπουλος	92
Νεότερες οδηγίες για την αντιμετώπιση της Ιδιοπαθούς Πνευμονικής Ίνωσης Κ.Μ. Αντωνίου, Ζ. Δανιήλ, Β. Πολυχρονόπουλος, Σ. Παπίρης, Δ. Μπούρος.....	107
Λοιμώξεις υπεζωκότα - Σύγχρονα δεδομένα, ερωτήματα και απαντήσεις στην αντιμετώπιση Γ. Στρατάκος, Σ. Ανευλαβής, Χ. Τεροβίτου, Μ.Ε. Φρουδαράκης.....	113

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	
K. Kostikas, G. Hillas, S. Michaelides, T. Kontakiotis, E.N. Kosmas, N. Tzanakis.....	17
Bronchial Asthma: Treatment recommendations and challenges	
S. Loukides, P. Bakakos, E. Zervas, D. Papakosta, K. Spyropoulos, N. Koulouris	28
Pulmonary arterial hypertension: Treatment guidelines	
G.G. Pitsiou, I. Mitrouska.....	35
Empiric antimicrobial treatment of community-acquired pneumonia	
I.P. Kioumis	43
Non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure	
I. Pneumatikos, D. Georgopoulos, N. Galanis, G. Nakos, V. Papaioannou.....	49
Treatment of lung cancer	
A. Rapti, T. Kerenidi, K. Zarogoulidis	60
Obstructive sleep apnea	
P. Steiropoulos, C. Mermigkis, G. Daskalopoulos, M. Alchanatis	72
Management of Acute Pulmonary Embolism: An Update	
G.K. Chalikias, S.V. Konstantinides	84
Treatment of tuberculosis	
K. Konstantinou, A. Papavasiliou, S. Konstantopoulos.....	99
Current guidelines for the management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis	
K.M. Antoniou, Z. Daniil, V. Polychronopoulos, S. Papiris, D. Bourous	110
Pleural Infection - Current facts, Questions and Answers for the Management	
G. Stratakos, S. Anevlavis, Ch. Terovitou, M.E. Froudarakis	116

Οδηγίες για την αντιμετώπιση των νοσημάτων του αναπνευστικού:

Από τις διεθνείς θέσεις ομοφωνίας στην Ελληνική πραγματικότητα

Οι εξελίξεις στην ιατρική, ιδιαίτερα οι θεραπευτικές, είναι στην εποχή μας ραγδαίες. Η συνεχιζόμενη ολοκλήρωση μεγάλων κλινικών μελετών και μετα-αναλύσεων των δεδομένων τους παρέχει πληροφορίες που μπορεί να επηρεάσουν την κλινική μας καθημερινότητα. Ο πολυάσχολος κλινικός γιατρός συχνά αδυνατεί να παρακολουθήσει τις εξελίξεις της βιβλιογραφίας σε όλους τους τομείς της ειδικότητας σε καθημερινή βάση λόγω του φόρτου εργασίας και των περιορισμών της πρόσβασης σε μεμονωμένα περιοδικά. Την ανάγκη για έγκυρη ενημέρωση και εφαρμογή των θεραπευτικών εξελίξεων στην κλινική πράξη καλύπτει διεθνώς η δημοσίευση θέσεων ομοφωνίας και κατευθυντήριων οδηγιών. Κατευθυντήριες οδηγίες από έγκυρες ιατρικές εταιρείες και ομάδες εργασίας υπάρχουν σήμερα για τα περισσότερα νοσήματα του αναπνευστικού. Η εφαρμογή, ωστόσο, των διεθνών οδηγιών στην κλινική πραγματικότητα απαιτεί προσαρμογή στα δεδομένα και τις ανάγκες κάθε μεμονωμένης χώρας.

Το Ειδικό Τεύχος του περιοδικού *Πνεύμων* που έχετε στα χέρια σας αποτελεί μια προσπάθεια που ξεκίνησε από το Επιστημονικό Συμπόσιο με θέμα «Θεραπευτικές εξελίξεις των παθήσεων του πνεύμονος: Από τις δρόγες στα βλαστοκύτταρα» που πραγματοποιήθηκε στην Αλεξανδρούπολη στις 16 και 17 Μαρτίου 2012. Μετά από τη συνεργασία ανάμεσα στις ομάδες που προετοίμασαν τις εισηγήσεις του Συμποσίου, συνάδελφοι Πνευμονολόγοι με μακροχρόνια κλινική και ερευνητική εμπειρία σε συγκεκριμένους τομείς της ειδικότητάς μας οργάνωσαν κείμενα που στοχεύουν στην παροχή έγκυρης και εύκολα ανιχνεύσιμης πληροφορίας που μπορεί να είναι άμεσα εφαρμόσιμη στην κλινική μας πράξη. Όλα τα κείμενα βασίζονται σε σύγχρονες διεθνείς θέσεις ομοφωνίας και κατευθυντήριες οδηγίες, με ιδιαίτερη έμφαση στην προσπάθεια προσαρμογής τους στην Ελληνική πραγματικότητα. Η προσπάθεια αυτή στοχεύει στη δημιουργία μιας δυναμικής βάσης κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιμετώπιση των νοσημάτων του αναπνευστικού που θα είναι αποδεκτές από την Ελληνική επιστημονική κοινότητα, ξεκινώντας μέσα από διαδικασίες ανοικτού επιστημονικού διαλόγου υψηλού επιπέδου. Φιλοδοξία μας είναι η δυναμική ανανέωση των κατευθυντήριων οδηγιών σε τακτική βάση μέσα από τη διαρκή παρακολούθηση των διεθνών εξελίξεων σε όλους τους τομείς της Πνευμονολογίας.

Θερμές ευχαριστίες στον πνευμονολόγο Κωσταντίνο Κωστίκα για την αμέριστη βοήθεια του στην ολοκλήρωση αυτού του τεύχους.

Δημοσθένης Μπούρος
EDITOR –IN –CHIEF

Guidelines for the management of respiratory diseases:

From the International Guidelines to the Hellenic Reality

Progress in medicine, especially in the area of therapeutics, is nowadays extremely rapid. The completion of large clinical trials and the meta-analysis of their data provide information that may directly affect our everyday practice. The busy clinician finds it often difficult to follow the literature in all the areas of his/her specialty, due to the heavy workload and the limited access to scientific journals. The need for valid update on progress on therapeutics and its application in clinical practice is covered worldwide by the publication of position papers and clinical practice guidelines. Such guidelines issued by international and/or national societies are currently available for the majority respiratory disorders. However, the application of international guidelines in clinical reality needs to be adjusted to the individual needs and characteristics of each country.

This Special Issue of the journal *Pneumon* has included the results of an attempt that started from the scientific symposium «Therapeutic Advances in Pulmonary Medicine: From the Drugs to Stem Cells» that took place on March 16-18, 2012 in Alexandroupolis, Greece. Through a close collaboration among the members of the groups that prepared the topics of this Symposium, pulmonologists with long-standing clinical and research experience in specific areas of our specialty have constructed manuscripts that attempt to provide valid and easy to interpret clinical information that may be easily applicable to clinical practice. All the papers of this Special Issue are based on international clinical practice guidelines, with special consideration in order to be tailored to the Hellenic reality. This initiative aims at the development of a dynamic database of guidelines for the management of respiratory diseases that will be adopted by the Hellenic scientific community, starting from high quality exchange of views by experts in a scientific symposium. Our ambition is the dynamic renewal of these guidelines on a regular basis through the constant update of worldwide progress in all the aspects of Respiratory Medicine.

I am indebted to pneumonologist Kostantinos kostikas for his valuable help in order to fulfil this task.

Demosthenes Bouros
EDITOR –IN –CHIEF

Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

**Κωνσταντίνος Κωστίκας¹,
Γεώργιος Χειλάς²,
Στυλιανός Α. Μιχαηλίδης³,
Θεόδωρος Κοντακιώτης⁴,
Επαμεινώνδας Ν. Κοσμάς⁵,
Νικόλαος Τζανάκης⁶**

¹Συντακτική Επιτροπή Πνεύμων, ²Πνευμονολογική Μονάδα Α' Κλινικής Εντατικής Θεραπείας, ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Ευαγγελισμός, Αθήνα, ³Α' Πνευμονολογικό Τμήμα, Γενικό Σισμανόγλειο Νοσοκομείο, Αθήνα, ⁴Πνευμονολογική Κλινική Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, ⁵Πνευμονολογική Κλινική Νοσοκομείου Metropolitan, Αθήνα, ⁶Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης.

ΟΡΙΣΜΟΣ

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι μία συχνή προλήψιμη και αντιμετωπίσιμη πάθηση που χαρακτηρίζεται από επίμονο περιορισμό της ροής του αέρα, που είναι κατά κανόνα προοδευτική και συνδέεται με υπερβολική χρόνια φλεγμονώδη ανταπόκριση των αεραγωγών και των πνευμόνων σε βλαπτικά σωματίδια ή αέρια. Οι παροξύνσεις και οι συνυπάρχουσες παθήσεις συμβάλουν στη συνολική βαρύτητα της νόσου σε συγκεκριμένους ασθενείς.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν συμπτώματα, όπως η δύσπνοια, ο βήχας και η παραγωγή πτυέλων, μετά από μακροχρόνια έκθεση σε παράγοντες κινδύνου, οι πιο σημαντικοί από τους οποίους είναι το κάπνισμα, η περιβαλλοντική ρύπανση και η επαγγελματική έκθεση. Για τη διάγνωση της ΧΑΠ είναι απαραίτητη η σπироμέτρηση, με τιμές FEV_1/FVC μετά βρογχοδιαστολή $<0,70$. Το αυθαίρετο αυτό όριο έχει δεχθεί κριτική δεδομένου ότι μπορεί να υπάρχει υποδιάγνωση της αρχόμενης ΧΑΠ σε νεότερες ηλικίες με FEV_1/FVC μεταξύ $0,70-0,74$ και υπερδιάγνωση σε ασθενείς άνω των 70 ετών με $FEV_1/FVC <0,70$ λόγω γήρανσης των πνευμόνων και όχι λόγω ΧΑΠ.

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΑΠ

Για την εκτίμηση των ασθενών με ΧΑΠ είναι απαραίτητα στοιχεία (1) η εκτίμηση των συμπτωμάτων, (2) η εκτίμηση της απόφραξης των αεραγωγών, (3) η εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης παροξύνσεων και (4) η εκτίμηση των συνυπαρχουσών παθήσεων.

Η εκτίμηση των συμπτωμάτων προτείνεται να γίνεται με την τροποποιημένη κλίμακα MRC και το ερωτηματολόγιο COPD Assessment Test (CAT) (βλ. Παράρτημα – Πίνακες Α & Β).

Η αξιολόγηση της βαρύτητας της ΧΑΠ με βάση τις τιμές της σπироμέτρησης μετά βρογχοδιαστολή γίνεται σύμφωνα με τα στάδια κατά GOLD:

Σε ασθενείς με $FEV_1/FVC <0,70$:

GOLD 1: Ήπια $FEV_1 \geq 80\%$ προβλ.

GOLD 2: Μέτρια $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ προβλ.

GOLD 3: Σοβαρή $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ προβλ.

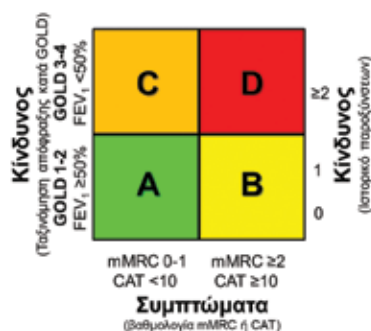
GOLD 4: Πολύ σοβαρή $FEV_1 < 30\%$ προβλ.

Αλληλογραφία:

Κωνσταντίνος Θ. Κωστίκας
Σταμούλη 3, Καρδίτσα 43100
Τηλ. 6944780616
e-mail: ktk@otenet.gr

Ο κίνδυνος εμφάνισης παροξύνσεων είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με: (1) ≥ 2 παροξύνσεις το τελευταίο έτος ή (2) $FEV_1 < 50\%$ προβλ.

Η συνδυασμένη αξιολόγηση της ΧΑΠ σύμφωνα με τις οδηγίες της GOLD (αναθεώρηση 2011) ταξινομεί τους ασθενείς σε 4 ομάδες:



ΕΙΚΟΝΑ 1. Ταξινόμηση των ασθενών με ΧΑΠ κατά GOLD 2011.

Εδώ πρέπει να αναφερθεί ότι εάν δεν συμβαδίζει η συχνότητα παροξύνσεων το προηγούμενο έτος (π.χ. 1) και το στάδιο κατά FEV_1 (π.χ. 40%) η ταξινόμηση γίνεται με βάση το χειρότερο για τον ασθενή (στη συγκεκριμένη περίπτωση FEV_1) και ο ασθενής κατηγοριοποιείται στο C ή D ανάλογα με τα συμπτώματα και όχι στο A ή B.

Επίσης πρέπει να υπογραμμιστεί ότι το νέο σύστημα ταξινόμησης της βαρύτητας αλλάζει άρδην το μέχρι πρότινος σκεπτικό ότι η ΧΑΠ είναι μία νόσος που δεν επιδέχεται υποσταδιοποίηση εάν βελτιωθούν κάποιες παράμετροι της νόσου. Π.χ. ένας ασθενής που ανήκει στο B μπορεί εάν βελτιωθούν τα συμπτώματα να μετακινηθεί στο A ή εάν μειωθούν και οι παροξύνσεις μπορεί από το D ή το C να υποσταδιοποιηθεί στο A ή στο B.

Ίσως η μεγαλύτερη καινοτομία των νέων οδηγιών είναι η σχετικώς σύνθετη ταξινόμηση η οποία ενώ διατηρεί την παλιά διαίρεση βαρύτητας την συμπληρώνει με βασικές κλινικές παραμέτρους της νόσου όπως τα συμπτώματα και οι παροξύνσεις. Έτσι φαίνεται ότι η νέα ταξινόμηση έχει

ένα χαρακτήρα περισσότερο επικεντρωμένο στον ασθενή και στο τι πραγματικά τον απασχολεί ενώ αποφεύγει την μονοδιάστατη εκτίμηση μέσω της FEV_1 , που τόσο κριτική έχει δεχτεί. Φυσικά οι γιατροί που παρακολουθούν και θεραπεύουν τους ασθενείς αυτούς θα πρέπει αντίστοιχα να τροποποιήσουν την κλινική τους συμπεριφορά εμπλουτίζοντας την προσέγγιση τους με την αξιολόγηση των κλινικών παραμέτρων που προτείνονται.

ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΥΣΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Οι ασθενείς με ΧΑΠ έχουν αυξημένο κίνδυνο για (1) Καρδιαγγειακές παθήσεις, (2) Οστεοπόρωση, (3) Λοιμώξεις αναπνευστικού, (4) Άγχος και Κατάθλιψη, (5) Σακχαρώδη διαβήτη και (6) Καρκίνο του πνεύμονα. Οι συνυπάρχουσες παθήσεις μπορεί να επηρεάσουν την έκβαση των ασθενών (θνητότητα, νοσηλείες) και πρέπει να αξιολογούνται τακτικά και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΤΑΘΕΡΗ ΧΑΠ

Αποφυγή παραγόντων κινδύνου

Διακοπή καπνίσματος

Μείωση ρύπανσης ή/και επαγγελματικής έκθεσης

Τακτική σωματική άσκηση - Αποκατάσταση

Τα προγράμματα αποκατάστασης πρέπει να διαρκούν τουλάχιστον 6 εβδομάδες, ενώ η μεγαλύτερη διάρκεια και επανάληψη των προγραμμάτων ενισχύουν τις πιθανότητες επιτυχίας. Τέτοια προγράμματα επιτυγχάνουν: βελτίωση της ικανότητας για άσκηση (Evidence A), μείωση της δύσπνοιας (Evidence A), βελτίωση της ποιότητας ζωής (Evidence A), μείωση των νοσηλείων (Evidence A), μείωση άγχους και κατάθλιψης (Evidence A), βελτίωση της αποτελεσματικότητας των βργχοδιασταλτικών μακράς δράσης

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Ταξινόμηση των ασθενών με ΧΑΠ κατά GOLD 2011

	Χαρακτηριστικά	Σπυρομετρική ταξινόμηση	Παροξύνσεις ανά έτος	mMRC	CAT
A	Χαμηλός κίνδυνος, Λιγότερα συμπτώματα	GOLD 1-2	≤ 1	0-1	<10
B	Χαμηλός κίνδυνος, Περισσότερα συμπτώματα	GOLD 1-2	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C	Υψηλός κίνδυνος, Λιγότερα συμπτώματα	GOLD 3-4	≥ 2	0-1	<10
D	Υψηλός κίνδυνος, Περισσότερα συμπτώματα	GOLD 3-4	≥ 2	≥ 2	≥ 10

(Evidence B), ταχύτερη ανάρρωση από παροξύνσεις (Evidence B) και βελτίωση της επιβίωσης (Evidence B). Σε ασθενείς που δεν έχουν πρόσβαση σε προγράμματα αποκατάστασης συνιστάται τακτική σωματική άσκηση.

Εμβολιασμός

Αντιγριπικός εμβολιασμός: μειώνει τις σοβαρές λοιμώξεις (π.χ. νοσηλείες) και τους θανάτους από ΧΑΠ (Evidence A)

Αντιπνευμονιοκοκκικός εμβολιασμός: Το πολυσακχαριδικό αντιπνευμονιοκοκκικό εμβόλιο συνιστάται σε ασθενείς με ΧΑΠ ≥ 65 ετών και σε νεότερους ασθενείς με συνυπάρχουσες παθήσεις (π.χ. καρδιολογικές). Μειώνει την επίπτωση πνευμονίας κοινότητας σε ασθενείς με ΧΑΠ < 65 ετών με FEV₁ $< 40\%$ προβλ. (Evidence B)

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι θεραπευτικές επιλογές για τη σταθερή ΧΑΠ περιλαμβάνονται στον Πίνακα:

β₂-διεγέρτες

βραχείας δράσης (SABA - σαλβουταμόλη, τερβουταλίνη)
μακράς δράσης (LABA - φορμοτερόλη, σαλμετερόλη)
πολύ μακράς δράσης (ultra-LABA - ινδακατερόλη)

Αντιχολινεργικά

βραχείας δράσης (SAMA - ιπρατρόπιο)
μακράς δράσης (LAMA - τιωτρόπιο)

Συνδυασμός SABA + SAMA:

σαλβουταμόλη/ιπρατρόπιο

Μεθυλξανθίνες:

θεοφυλλίνη, αμινοφυλλίνη

Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ICS):

μπεκλομεθαζόνη, βουδεσονίδη, φλουτικαζόνη

Συνδυασμοί LABA + ICS:

σαλμετερόλη/φλουτικαζόνη, φορμοτερόλη/βουδεσονίδη
Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης-4 (PDE-4):
ροφλουμιλάστη

Βρογχοδιασταλτικά: Συμπεριλαμβάνονται οι β₂-διεγέρτες, τα αντιχολινεργικά και η θεοφυλλίνη. Χρησιμοποιούνται κατ' επίκληση ή τακτικά για πρόληψη ή ανακούφιση των συμπτωμάτων (Evidence A). Τα βρογχοδιασταλτικά μακράς δράσης βελτιώνουν τον FEV₁, τη δύσπνοια, την ποιότητα ζωής και τις παροξύνσεις (Evidence A). Ο συνδυασμός βρογχοδιασταλτικών άλλων φαρμακευτικών κατηγοριών βελτιώνει την αποτελεσματικότητα με

λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (Evidence B).

Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ICS): Τα ICS βελτιώνουν τα συμπτώματα, την αναπνευστική λειτουργία και την ποιότητα ζωής και μειώνουν τη συχνότητα των παροξύνσεων σε ασθενείς με ΧΑΠ και FEV₁ $< 60\%$ προβλ. (Evidence A). Η θεραπεία με ICS σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πνευμονίας αλλά όχι με άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες (Evidence A). Η μονοθεραπεία με ICS δεν συνιστάται σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Συνδυασμοί εισπνεόμενων φαρμάκων: Οι συνδυασμοί LABA/ICS είναι πιο αποτελεσματικοί από τα συστατικά τους στη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας και της ποιότητας ζωής αλλά και στη μείωση των παροξύνσεων σε ασθενείς με μέτρια (Evidence B) έως πολύ σοβαρή ΧΑΠ (Evidence A). Η προσθήκη LABA/ICS στο τιωτρόπιο: βελτιώνει αναπνευστική λειτουργία & ποιότητα ζωής, ενώ μπορεί να μειώσει περαιτέρω τις παροξύνσεις (Evidence B) – ωστόσο, χρειάζονται περισσότερες μελέτες. Δεν υπάρχουν αρκετές ενδείξεις για την επιλογή μεταξύ τιωτροπίου και LABA/ICS. Ο συνδυασμός τιωτροπίου + ICS αποτελεί μια επιλογή για την οποία υπάρχει λογική αλλά όχι βιβλιογραφική τεκμηρίωση, που οφείλεται πιθανώς στην απουσία εμπορικού ενδιαφέροντος.

Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης 4 (PDE-4): Σε ασθενείς με σοβαρή και πολύ σοβαρή ΧΑΠ (GOLD 3 και 4) με ιστορικό συχνών παροξύνσεων και συμπτώματα χρόνιας βρογχίτιδας, ο αναστολέας PDE-4 ροφλουμιλάστη, μειώνει τις παροξύνσεις που χρειάζονται κορτικοστεροειδή PO (Evidence A)

Θεοφυλλίνη: είναι λιγότερο αποτελεσματική και λιγότερο καλά ανεκτή από τα εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά μακράς δράσης και δεν συνιστάται όταν αυτά είναι διαθέσιμα.

Θεραπεία υποκατάστασης α1-αντιθρυψίνης: Ασθενείς με γενετική έλλειψη και εγκατεστημένο εμφύσημα μπορεί να είναι υποψήφιοι (Evidence C).

Βλεννολυτικά: Δεν συνιστάται η εκτεταμένη χρήση τους (Evidence D). Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι, σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν ICS, η καρβοκυστεΐνη ή η Ν-ακετυλκυστεΐνη μπορεί να μειώσουν τις παροξύνσεις (Evidence B).

Αντιβηχικά: Δεν συνιστώνται (Evidence D).

Ανοσοτροποποιητικά (ανοσοδιεγερτικά, ανοσορρυθμιστικά): Δεν συνιστώνται προς το παρόν.

Συστηματικά κορτικοστεροειδή - Αντιβιοτικά: Δεν συνιστώνται σε σταθερή ΧΑΠ.

Αγγειοδιασταλτικά: Το NO αντενδίκνυται στη σταθερή ΧΑΠ. Η χρήση τροποποιητών του ενδοθηλίου για τη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης που σχετίζεται με τη ΧΑΠ δεν συνιστάται.

Μακροχρόνια οξυγονοθεραπεία (LTOT)

Η LTOT αυξάνει την επιβίωση σε ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια, που ορίζεται ως:

- $\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$ ή $\text{SaO}_2 \leq 88\%$ με ή χωρίς υπερκαπνία επιβεβαιωμένη 2 φορές σε διάστημα 3 εβδομάδων (Evidence B)
- PaO_2 55-60 mmHg σε παρουσία πνευμονικής υπέρτασης, περιφερικών οιδημάτων ενδεικτικών συμφρορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή πολυκυτταραιμίας ($\text{Ht} > 55\%$) (Evidence D)

Μη επεμβατικός αερισμός (NIV)

Ο συνδυασμός NIV με LTOT μπορεί να είναι χρήσιμος σε μια επιλεγμένη ομάδα ασθενών, ιδιαίτερα σε εκείνους με σοβαρή ημερήσια υπερκαπνία.

Χειρουργικές επιλογές:

- Θεραπεία μείωσης πνευμονικών όγκων (lung volume reduction surgery, LVRS): Βελτιώνει την επιβίωση σε ασθενείς με σοβαρό εμφύσημα άνω λοβών και μειωμένη ικανότητα για άσκηση μετά από αποκατάσταση (Evidence A). Έχει υψηλό κόστος σε σύγκριση με τις μη χειρουργικές επιλογές.
- Μεταμόσχευση πνευμόνων: Σε κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς με πολύ σοβαρή ΧΑΠ βελτιώνει ποιότητα ζωής και λειτουργική ικανότητα αλλά όχι επιβίωση. Η περιορισμένη διαθεσιμότητα προγραμμάτων και οργάνων και το μεγάλο κόστος περιορίζουν την εφαρμογή τους.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΧΑΠ

Οι στόχοι της θεραπείας της σταθερής ΧΑΠ σήμερα είναι κατά κύριο λόγο η μείωση των συμπτωμάτων, η βελτίωση της ικανότητας για άσκηση και η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, αλλά και η μείωση του κινδύνου παροξύνσεων, εξέλιξης της νόσου και θνησιμότητας.

Η μη φαρμακευτική αντιμετώπιση της σταθερής ΧΑΠ

συνοψίζεται στον Πίνακα 2:

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της σταθερής ΧΑΠ συνοψίζεται στον Πίνακα 3*:

Είναι εμφανές ότι οι θεραπευτικοί συνδυασμοί που προτείνονται είναι πολυπληθέστεροι και παρέχουν στους θεράποντες γιατρούς την απαραίτητη ελευθερία να αυτενεργήσουν. Είναι επίσης ορατή η μεγαλύτερη ευελιξία που παρέχεται στους κλινικούς γιατρούς να ξεκινήσουν φαρμακολογικές παρεμβάσεις που έχουν αποδειχτεί ότι τροποποιούν την φυσική πορεία της νόσου νωρίτερα, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Αυτό ίσως θα προσφέρει κίνητρο στους ερευνητές να οργανώσουν κλινικές δοκιμές με τις υπάρχουσες θεραπείες σε πρωιμότερα στάδια της νόσου καλύπτοντας ένα μεγάλο κενό γνώσης που υπάρχει στο σημείο αυτό.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΩΝ ΧΑΠ

Ως παρόξυνση ΧΑΠ ορίζεται «ένα οξύ σύμβαμα που χαρακτηρίζεται από επιδείνωση των συμπτωμάτων του ασθενούς πέρα από την καθημερινή τους διακύμανση και οδηγεί σε αλλαγή της φαρμακευτικής αγωγής».

Τα **αίτια των παροξύνσεων** είναι (1) πρωτοπαθή: λοιμώξεις αναπνευστικού, βακτηριακές ή ιογενείς και η ρύπανση του περιβάλλοντος και (2) δευτεροπαθή: πνευμονία, πνευμονική εμβολή, συμφρορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες, πνευμοθώρακας, υπεζωκοτική συλλογή και η διακοπή της θεραπείας συντήρησης.

Αξιολόγηση της βαρύτητας

Οι παροξύνσεις, ανάλογα με τη βαρύτητα, διακρίνονται σε 3 επίπεδα, ανάλογα με την ανάγκη για αντιμετώπιση στο σπίτι (Επίπεδο I), αντιμετώπιση στο νοσοκομείο (Επίπεδο II) ή αντιμετώπιση σε μονάδα αυξημένης φροντίδας ή εντατικής θεραπείας (Επίπεδο III). Η αξιολόγηση των ασθενών στα συγκεκριμένα επίπεδα μπορεί να περιλαμβάνει (Πίνακας 4).

Ενδείξεις για να παραπεμφθεί ένας ασθενής με παρόξυνση ΧΑΠ στο νοσοκομείο, για εκτίμηση ή νοσηλεία

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση της σταθερής ΧΑΠ

Ασθενής	Απαραίτητα	Συνιστώμενα	Σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες
A	Διακοπή καπνίσματος	Σωματική άσκηση	Αντιγριπικός εμβολιασμός Αντιπνευμονιοκοκκικός εμβολιασμός
B, C, D	Διακοπή καπνίσματος Πνευμονική αποκατάσταση	Σωματική άσκηση	Αντιγριπικός εμβολιασμός Αντιπνευμονιοκοκκικός εμβολιασμός

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Φαρμακευτική αντιμετώπιση της σταθερής ΧΑΠ

Ασθενής	Πρώτη επιλογή	Δεύτερη επιλογή	Εναλλακτικές επιλογές**
A	SAMA ή SABA κατ' επίκληση	LAMA ή LABA ή SABA και SAMA	Θεοφυλλίνη
B	LAMA ή LABA	LAMA και LABA	SABA ή/και SAMA Θεοφυλλίνη
C	ICS+LABA ή LAMA	LAMA και LABA	Αναστολείς PDE4 SABA ή/και SAMA Θεοφυλλίνη
D	ICS+LABA ή LAMA	ICS και LAMA ή ICS+LABA και LAMA ή ICS+LABA και αναστ. PDE4 ή LAMA και LABA ή LAMA και αναστ. PDE4	Καρβοκυστεΐνη SABA ή/και SAMA Θεοφυλλίνη

*Τα φάρμακα σε κάθε κουτί δεν αναφέρονται με σειρά προτίμησης.

**Τα φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν μεμονωμένα ή σε συνδυασμό 1ης και 2ης επιλογής.

είναι οι παρακάτω:

- Σοβαρή επιδείνωση συμπτωμάτων
- Σοβαρή υποκείμενη ΧΑΠ
- Εμφάνιση νέων κλινικών σημείων
- Αποτυχία αρχικής αντιμετώπισης
- Παρουσία σοβαρών συνυπαρχουσών παθήσεων
- Συχνές παροξύνσεις

- Μεγάλη ηλικία
- Ανεπαρκής υποστήριξη στο σπίτι

Φαρμακευτική θεραπεία

A. Βρογχοδιασταλτικά: Συνιστάται αύξηση δόσης ή/και συχνότητας (SABA ± SAMA) (Evidence C), με MDI (με ή χωρίς αεροθάλαμο) ή σε νεφελοποίηση με αέρα (πιο

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Αξιολόγηση των ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ

	Επίπεδο I	Επίπεδο II	Επίπεδο III
Κλινικό Ιστορικό			
Συνυπάρχουσες παθήσεις	+	+++	+++
Ιστορικό συχνών παροξύνσεων	+	+++	+++
Βαρύτητα νόσου	Ήπια-Μέτρια	Μέτρια-Σοβαρή	Σοβαρή
Κλινικά σημεία			
Αιμοδυναμική κατάσταση	Σταθερή	Σταθερή	Ασταθής
Επικουρικοί μύες-ταχύπνοια	OXI	++	+++
Εμμονή συμπτωμάτων μετά αρχική θεραπεία	OXI	++	+++
Διαγνωστικά μέσα			
SaO ₂	NAI	NAI	NAI
Αέρια αίματος	OXI	NAI	NAI
A/a θώρακα	OXI	NAI	NAI
Αιματολογικές	OXI	NAI	NAI
Πτύελα (Gram χρώση, Κ/α)	OXI	NAI	NAI
ΗΚΓ	OXI	NAI	NAI
Επίπεδα φαρμάκων (θεοφυλλίνη)	=/-	+/-	+/-

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Συνήθη παθογόνα σε παροξύνσεις ΧΑΠ ανάλογα με τη βαρύτητα

Ομάδα	Ορισμός	Παθογόνα
A	Ήπια παρόξυνση: Χωρίς παράγοντες κινδύνου για κακή έκβαση	H. influenzae, S. pneumoniae, M. catarrhalis, Chlamydia pneumoniae, Viruses
B	Μέτρια/σοβαρή παρόξυνση με παράγοντες κινδύνου για κακή έκβαση	Group A και ανθεκτικά παθογόνα (β-lactamase producing, penicillin-resistant S. pneumoniae), Enterobacteriaceae (K. pneumoniae, E. coli, Proteus, Enterobacter)
C	Σοβαρή παρόξυνση με παράγοντες κινδύνου για P. aeruginosa	Group B και P. aeruginosa

βολική σε βαρέως πάσχοντες). Οι μεθυλξανθίνες IV είναι αγωγή δεύτερης γραμμής (Evidence B).

Β. Συστηματικά κορτικοστεροειδή: Σε νοσηλευόμενους ασθενείς και σε ασθενείς εκτός νοσοκομείου με σοβαρά συμπτώματα και χωρίς βελτίωση μετά την αύξηση των βρογχοδιασταλτικών (Evidence A). Η συνήθης συνιστώμενη δόση είναι 30-40 mg πρεδνιζολόνης/ημέρα για 10-14 ημέρες (Evidence D), κατά προτίμηση από το στόμα. Τα συστηματικά κορτικοστεροειδή μειώνουν το διάστημα ανάρρωσης και το χρόνο νοσηλείας, βελτιώνουν FEV1 και PaO2 και μειώνουν τον κίνδυνο θεραπευτικής αποτυχίας και υποτροπής.

Γ. Αντιβιοτικά: Ένδειξη για χορήγηση αντιβιοτικών έχουν (1) οι ασθενείς με ενδείξεις παρόξυνσης μικροβιακής αιτιολογίας, όπως ασθενείς που εμφανίζουν 3 κύρια συμπτώματα (αύξηση δύσπνοιας, αύξηση όγκου πτυέλων

και πυώδη απόχρεμψη, Anthonisen type I) (Evidence B) και οι ασθενείς με 2 κύρια συμπτώματα, εάν η πυώδης απόχρεμψη είναι το ένα από αυτά (Anthonisen type II) (Evidence C) και (2) οι ασθενείς με ανάγκη για μηχανικό αερισμό (Evidence B). Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι συνήθως 5-10 ημέρες (Evidence D), κατά προτίμηση από το στόμα.

Η επιλογή των αντιβιοτικών είναι εμπειρική και βασίζεται στο τοπικό πρότυπο αντοχής στα αντιβιοτικά. Σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για ανθεκτικά στελέχη θα πρέπει να γίνονται καλλιέργειες πτυέλων. Στην επιλογή αντιβιοτικών λαμβάνονται υπόψη:

Παράγοντες κινδύνου για κακή έκβαση: (1) συνυπάρχουσες παθήσεις, (2) σοβαρή ΧΑΠ, (3) συχνές παροξύνσεις (≥ 3 /έτος), (4) ρήση αντιβιοτικών τους τελευταίους 3 μήνες.

Παράγοντες κινδύνου για Pseudomonas spp.: (1) πολύ

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Επιλογές αντιβιοτικών σε παροξύνσεις ΧΑΠ

Ομάδα	Από το στόμα (PO)	Εναλλακτική PO	Παρεντερικά
A	β-λακτάμη Πενικιλίνη Αμοξικιλίνη Αμπικιλίνη Δοξυκυκλίνη	β-λακτάμη - αναστολέας β-λακταμάσης Αμοξυκιλίνη-κλαβουλανικό Μακρολίδες Αζιθρομυκίνη - Κλαριθρομυκίνη Κεφαλοσπορίνες 2ης ή 3ης γενιάς	
B	β-λακτάμη - αναστολέας β-λακταμάσης Αμοξυκιλίνη-κλαβουλανικό	Φθοριοκινολόνες Λεβοφλοξασίνη - Μοξιφλοξασίνη	β-λακτάμη - αναστολέας β-λακταμάσης Αμοξυκιλίνη/κλαβουλανικό Αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη Κεφαλοσπορίνες 2ης ή 3ης γενιάς Φθοριοκινολόνες Λεβοφλοξασίνη - Μοξιφλοξασίνη
C	Φθοριοκινολόνες Σιπροφλοξασίνη Λεβοφλοξασίνη (750 mg/ημέρα)		Φθοριοκινολόνες Σιπροφλοξασίνη Λεβοφλοξασίνη (750 mg/ημέρα) Αντιψευδομοναδική β-λακτάμη

σοβαρή ΧΑΠ ($FEV_1 < 30\%$), (2) πρόσφατη νοσηλεία στο νοσοκομείο, (3) συχνή (4 σχήματα το χρόνο) ή πρόσφατη λήψη αντιβιοτικών (τους τελευταίους 3 μήνες), (4) προηγούμενη απομόνωση *Pseudomonas spp.* ή (5) δομική βλάβη πνευμόνων (π.χ. βρογχεκτασίες).

Τα συνήθη παθογόνα που ενοχοποιούνται σε παροξύνσεις ΧΑΠ περιλαμβάνονται στον Πίνακα 5:

Η εμπειρική επιλογή αντιβιοτικών με βάση τις παραπάνω κατηγορίες παρόξυνσης μπορεί να περιλαμβάνει τα ακόλουθα αντιβιοτικά (Πίνακας 6).

Δ. Επιπρόσθετα μέτρα:

- Χορήγηση οξυγόνου, με στόχο SpO_2 88-92%. Είναι απαραίτητη η επανάληψη των αερίων αίματος 30-60 min μετά την έναρξη για διασφάλιση οξυγόνωσης χωρίς κατακράτηση CO_2 ή οξέωση

- Μη επεμβατικός αερισμός (NIV): Συνιστάται σε ασθενείς με αναπνευστική οξέωση ($pH \leq 7.35$ και $PaCO_2 \geq 45$ mmHg), ιδιαίτερα όταν υπάρχει σοβαρή δύσπνοια με κλινικά σημεία κόπωσης αναπνευστικών μυών ή/και αυξημένου αναπνευστικού έργου. Επιτυγχάνεται μείωση θνησιμότητας και ανάγκης για διασωλήνωση (Evidence A).
- Υποστηρικτική αντιμετώπιση: (1) Ισοζύγιο υγρών και θρέψη, (2) Σε ακινησία ηπαρίνη ή LMWH (sc), (3) Αντιμετώπιση συνυπαρχουσών παθήσεων (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες), (4) Στενή παρακολούθηση του ασθενούς

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ: Εργαλεία για την αξιολόγηση των συμπτωμάτων των ασθενών με ΧΑΠ**ΠΙΝΑΚΑΣ Α.** Αξιολόγηση δύσπνοιας με την τροποποιημένη κλίμακα MRC (mMRC)**Modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale**

Βαθμός	Περιγραφή της δύσπνοιας
0	Έχω δύσπνοια μόνο στην έντονη άσκηση
1	Έχω δύσπνοια όταν βαδίζω γρήγορα σε επίπεδο έδαφος ή βαδίζω σε μικρή ανηφόρα
2	Σε επίπεδο έδαφος, βαδίζω πιο αργά από άτομα της ίδιας ηλικίας λόγω δύσπνοιας ή πρέπει να σταματήσω για μια ανάσα όταν βαδίζω με το δικό μου ρυθμό
3	Σταματάω για να πάρω μια ανάσα μετά από 100 μέτρα περίπου ή μετά από λίγα λεπτά σε επίπεδο έδαφος
4	Έχω τόσο δύσπνοια που δεν μπορώ να βγω από το σπίτι ή έχω δύσπνοια ακόμη και όταν ντύνομαι

ΠΙΝΑΚΑΣ Β. Το Τεστ Αξιολόγησης για τη ΧΑΠ (COPD Assessment Test, CAT)

Όνομα:

Ημερομηνία:


 COPD Assessment Test

**Πώς είναι η κατάσταση της υγείας σας λόγω της ΧΑΠ;
Συμπληρώστε το Τεστ Αξιολόγησης για την ΧΑΠ
(COPD Assessment Test™, CAT)**

Αυτό το εργαλείο αξιολόγησης θα βοηθήσει εσάς και το γιατρό σας να εκτιμήσετε την επίδραση που έχει η ΧΑΠ (Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια) στην ευεξία και στην καθημερινή σας ζωή. Οι απαντήσεις σας, καθώς και η βελτίωσή από το τεστ μπορούν να χρησιμοποιηθούν από εσάς και το γιατρό σας ως βοήθημα στη διαχείριση και βελτίωση της ΧΑΠ σας, ώστε να λάβετε τα μέγιστα δυνατά οφέλη από τη θεραπεία.

Για κάθε μια από τις παρακάτω δηλώσεις σημειώστε ένα Χ στο τετραγωνάκι που περιγράφει με τη μεγαλύτερη ακρίβεια την τρέχουσα κατάσταση σας. Βεβαιωθείτε ότι έχετε επιλέξει μία μόνο απάντηση για κάθε ερώτηση.

Παράδειγμα: Είμαι πολύ ευχαριστημένος	0	1	2	3	4	5	Είμαι πολύ στεναχωρημένος	ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ
Δεν βίχνω ποτέ	0	1	2	3	4	5	Βίχνω συνέχεια	
Δεν έχω καθόλου φλέγμα (βλέννα) στο στήθος	0	1	2	3	4	5	Το στήθος μου είναι εντελώς γεμάτο με φλέγμα (βλέννα)	
Δεν αισθάνομαι καθόλου σφίξιμο στο στήθος	0	1	2	3	4	5	Αισθάνομαι έντονο σφίξιμο στο στήθος	
Δεν λαχανιάζω όταν περπατάω σε ανηφόρα ή όταν ανεβαίνω τις σκάλες ενός ορόφου	0	1	2	3	4	5	Λαχανιάζω πολύ όταν περπατάω σε ανηφόρα ή όταν ανεβαίνω τις σκάλες ενός ορόφου	
Δεν έχω κανένα περιορισμό όταν πραγματοποιώ οποιαδήποτε δραστηριότητα στο σπίτι	0	1	2	3	4	5	Περιορίζομαι πολύ όταν πραγματοποιώ οποιαδήποτε δραστηριότητα στο σπίτι	
Νιώθω αυτοπεποίθηση όταν βγαίνω από το σπίτι παρά την πνευμονική πάθησή μου	0	1	2	3	4	5	Δεν νιώθω καθόλου αυτοπεποίθηση όταν βγαίνω από το σπίτι λόγω της πνευμονικής πάθησής μου	
Κοιμάμαι ήρεμα	0	1	2	3	4	5	Δεν κοιμάμαι ήρεμα λόγω της πνευμονικής πάθησής μου	
Έχω πολλή ενέργεια	0	1	2	3	4	5	Δεν έχω καθόλου ενέργεια	
								ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ

Το τεστ αξιολόγησης για την ΧΑΠ και το λογότυπο CAT αποτελούν εμπορικά σήματα των ομίλων εταιριών GlaxoSmithKline.
 © 2004 Όμιλος εταιριών GlaxoSmithKline. Με την επιφύλαξη παντός δικαιώματος.
 Last Update: February 24, 2012

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

**Konstantinos Kostikas¹,
Georgios Hillas²,
Stylianos A. Michaelides³,
Theodore Kontakiotis⁴,
Epameinondas N. Kosmas⁵,
Nikolaos Tzanakis⁶**

¹Pneumon Editorial Board;

²Dept. of Critical Care and Pneumology Services, University of Athens Medical School, Evangelismos Hospital, Athens, Greece;

³1st Department of Thoracic Medicine, Sismanogleion General Hospital, Athens;

⁴Pneumology Department, Aristotle University of Thessaloniki;

⁵Department of Respiratory Medicine, Metropolitan Hospital, Athens;

⁶Dept. of Respiratory Medicine, University of Crete, Heraklion, Greece.

DEFINITION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), a common preventable and treatable disease, is characterized by persistent airflow limitation that is usually progressive and associated with an enhanced chronic inflammatory response in the airways and the lung to noxious particles or gases. Exacerbations and comorbidities contribute to the overall severity in individual patients.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

COPD patients present with symptoms, including dyspnea, cough and sputum production, after a long-term exposure to risk factors, the most common being tobacco smoke, air pollution and occupational exposure. Spirometry is necessary for the diagnosis of COPD, with a post-bronchodilation FEV₁/FVC ratio <0.70 being necessary to confirm airflow limitation. This arbitrary cut-off point has been widely criticized, since there may be under-diagnosis of early COPD in younger patients with FEV₁/FVC 0.70-0.74 and over-diagnosis in patients over 70 years old in whom an FEV₁/FVC ratio <0.70 may be due an effect of aging on lung function.

ASSESSMENT OF COPD PATIENTS

The assessment of any patient with COPD should include: (1) assessment of symptoms, (2) assessment of airways obstruction, (3) assessment of the risk for exacerbations and (4) assessment of comorbidities.

The assessment of symptoms may involve the modified Medical Research Council (mMRC) breathlessness scale or the COPD Assessment Test (CAT) (Appendix – Tables A & B).

The classification of severity of airflow limitation in COPD according to the post-bronchodilation spirometry is based on GOLD staging:

In patients with FEV₁/FVC <0.70:

GOLD 1: Mild	FEV ₁ ≥ 80% pred.
GOLD 2: Moderate	50% ≤ FEV ₁ < 80% pred.
GOLD 3: Severe	30% ≤ FEV ₁ < 50% pred.
GOLD 4: Very severe	FEV ₁ < 30% pred.

The risk for exacerbations is higher in patients with: (1) ≥2 exacerbations in the last year or (2) FEV₁ <50% pred.

Correspondence to:

Dr. Konstantinos Kostikas
Stamouli 3, Karditsa 43100
Tel.: +30-6944780616
e-mail: ktk@otenet.gr

The combined evaluation of COPD according to the GOLD guidelines (2011 Update) classifies patients in 4 groups:

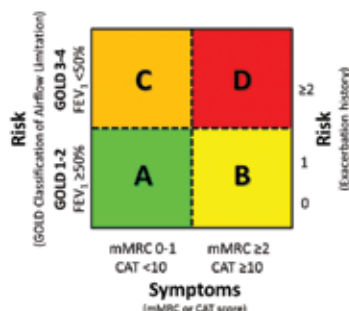


FIGURE 1. Classification of COPD patients according to the GOLD 2011 Guidelines

When assessing risk, choose the highest risk according to GOLD grade or exacerbation history: e.g. a patient with 1 exacerbation in the previous year and FEV₁ 40% pred. is classified as High Risk.

A novel concept in the new classification system is that a patient may change his/her classification if some of the evaluated parameters improve (e.g. a patient in B may move to A if his/her symptoms improve; alternatively, a patient in C or D may move to A or B if he/she presents <2 exacerbations in one year).

The most important innovation in the new guidelines is the more complex classification system that maintains the spirometric classification and adds the evaluation of clinically important parameters, i.e. symptoms and exacerbations. This new system is more patient-oriented and avoids the one-dimensional classification based on FEV₁ that has been long criticized. It further allows to the doctors that manage such patients to implement the evaluation of these important clinical parameters in their daily practice.

COMORBIDITIES

COPD patients are at increased risk for development of (1) cardiovascular disease, (2) Osteoporosis, (3) respiratory tract infections, (4) anxiety and depression, (5) diabetes mellitus and (6) lung cancer. These comorbid conditions may influence patient outcomes (mortality and hospitalizations) and should be looked for routinely, and treated appropriately.

THERAPEUTIC OPTIONS FOR STABLE COPD

Avoidance of risk factors

- Smoking cessation
- Reduction of indoor pollution reduction of occupational exposure

Regular physical activity – Pulmonary Rehabilitation

Pulmonary rehabilitation/exercise training programs should last at least 6 weeks; the longer duration of the program, the more effective the results. Patients involved in rehabilitation programs present increased exercise capacity (Evidence A), reduction of dyspnea (Evidence A), improvement of quality of life (Evidence A), reduction in hospitalizations (Evidence A), reduction of anxiety and depression (Evidence A), enhancement of the effects of long-acting bronchodilators (Evidence B), faster recovery from exacerbations (Evidence B) and improved survival (Evidence B). Patients without access to organized rehabilitation programs may well benefit from regular physical activity.

Vaccination

Influenza vaccines: can reduce serious infections (e.g. hospitalizations) and COPD-related deaths (Evidence A).

TABLE 1: Classification of COPD patients according to the GOLD 2011 Guidelines

	Characteristic	Spirometric Classification	Exacerbations per year	mMRC	CAT
A	Low Risk Less Symptoms	GOLD 1-2	≤1	0-1	<10
B	Low Risk More Symptoms	GOLD 1-2	≤1	≥2	≥10
C	High Risk Less Symptoms	GOLD 3-4	≥2	0-1	<10
D	High Risk More Symptoms	GOLD 3-4	≥2	≥2	≥10

Pneumococcal polysaccharide vaccine: it is indicated in COPD patients ≥ 65 years and in younger patients with significant comorbidities (e.g. cardiovascular). It reduces the incidence of community acquired pneumonia in COPD patients < 65 years with an $FEV_1 < 40\%$ pred. (Evidence B)

PHARMACOTHERAPY

The pharmacotherapy options for stable COPD are:

β_2 -agonists

short acting (SABA – salbutamol/albuterol, terbutaline)
long-acting (LABA – formoterol, salmeterol)
ultra long acting (ultra-LABA – indacaterol)

Anticholinergics (antimuscarinic agents)

short acting (SAMA – ipratropium)
long-acting (LAMA – tiotropium)

SABA + SAMA combination:

salbutamol/ipratropium

Methylxanthines:

theophylline, aminophylline

Inhaled corticosteroids (ICS):

beclomethasone, budesonide, fluticasone

LABA + ICS combinations:

salmeterol/fluticasone, formoterol/budesonide

Phosphodiesterase (PDE)-4 inhibitors:

roflumilast

Bronchodilators: β_2 -agonists, anticholinergics and methylxanthines. They are prescribed on an as-needed or on a regular basis to prevent or reduce symptoms (Evidence A). Long-acting inhaled bronchodilators improve FEV_1 , reduce exacerbations and related hospitalizations and improve symptoms and health status (Evidence A). Combining bronchodilators of different pharmacological classes may improve efficacy and decrease the risk of side effects compared to increasing the dose of a single bronchodilator. (Evidence B).

Inhaled Corticosteroids (ICS): ICS improve symptoms, lung function and quality of life and reduce the frequency of exacerbations for COPD patients with an $FEV_1 < 60\%$ predicted (Evidence A). Inhaled corticosteroid therapy is associated with an increased risk of pneumonia (Evidence A). ICS monotherapy is not recommended in patients with COPD.

Combination therapy: LABA/ICS are more effective than the individual components in improving lung function and health status and reducing exacerbations in moderate (Evidence B) to very severe COPD (Evidence A).

Addition of LABA/ICS to tiotropium improves lung function and quality of life and may further reduce exacerbations (Evidence B); however, further studies on triple therapy are needed. There is not enough evidence for a first line choice between tiotropium and LABA/ICS. There is a rationale for the use of a combination of tiotropium and ICS, but there is not evidence in the literature, probably due to the absence of interest from the pharmaceutical industry.

Phosphodiesterase-4 (PDE-4) Inhibitors: In patients with severe and very severe COPD (GOLD 3 and 4) and a history of exacerbations and chronic bronchitis, the phosphodiesterase-4 inhibitor (PDE-4), roflumilast, reduces exacerbations treated with oral glucocorticosteroids (Evidence A).

Theophylline: is less effective and less well tolerated than inhaled long-acting bronchodilators and is not recommended if those drugs are available.

Alpha-1 antitrypsin augmentation therapy: May be recommended for patients with genetic deficiency and established emphysema (Evidence C).

Mucolytics: their widespread use is not currently recommended (Evidence D). there is some evidence that carbocysteine and N-acetylcysteine may reduce exacerbations in patients not receiving ICS (Evidence B).

Antitussives: Not recommended (Evidence D).

Immunoregulators (immunostimulators, immunomodulators): Regular use is not currently recommended.

Systemic corticosteroids - Antibiotics: Not recommended in stable COPD.

Vasodilators: Nitric oxide is contraindicated in stable COPD. The use of endothelium-modulating agents for the treatment of pulmonary hypertension associated with COPD is not recommended.

Long-term oxygen therapy (LTOT)

LTOT increases survival in patients with chronic respiratory failure, defined as:

- $PaO_2 \leq 55$ mmHg or $SaO_2 \leq 88\%$ with or without hypercapnia confirmed twice over a three week period (Evidence B)
- PaO_2 55-60 mmHg if there is evidence of pulmonary hypertension, peripheral edema suggesting congestive heart failure or polycythemia ($Ht > 55\%$) (Evidence D)

Non-invasive ventilation (NIV)

The combination of NIV and LTOT may be useful in a selected subgroup of patients, particularly in those with severe daytime hypercapnia.

Surgical Options:

- Lung volume reduction surgery, LVRS: LVRS improves survival in patients with severe emphysema with upper-lobe emphysema and low post-rehabilitation exercise capacity (Evidence A). LVRS is costly compared to non-surgical options.
- Lung transplantation: In appropriately selected patients with very severe COPD lung transplantation improves quality of life and functional capacity, but not survival. Lung transplantation is limited by shortage of donors and costs.

MANAGEMENT OF STABLE COPD

The targets of the management of stable COPD are the reduction of symptoms (including the improvement of health status and exercise tolerance) and the reduction of future risk (including the prevention of disease progression, the prevention and management of exacerbations and the reduction of mortality).

The non-pharmacologic treatment of stable COPD is summarized in the Table 2.

The non-pharmacologic treatment of stable COPD is summarized in the Table 3*.

It is obvious that the therapeutic options that are proposed in the new GOLD guidelines are numerous and provide the necessary tools for the proper selection of individual treatment for each patient. Clinicians have the option to provide disease-modifying treatments earlier in the course of the disease, especially in high-risk patients. This may provide additional motivation for clinical researchers to organize clinical trials implementing treatments in earlier stages of the disease in order to provide evidence for optimal disease management in this group of patients.

MANAGEMENT OF COPD EXACERBATIONS

An exacerbation of COPD is defined as "an acute event

characterized by a worsening of the patient's respiratory symptoms that is beyond normal day-to-day variations and leads to a change in medication".

The causes of COPD exacerbations are (1) primary: respiratory tract infections (bacterial or viral) and air pollution exposure, and (2) secondary: pneumonia, pulmonary embolism, congestive heart failure, cardiac arrhythmias, pneumothorax, pleural effusion and interruption of maintenance therapy.

Assessment of severity

COPD exacerbations, depending on severity, are divided in 3 levels: need for management at home (Level I), management at hospital (Level II), or management at a high dependency unit or intensive care unit (Level III). The assessment of patients in these levels includes (Table 4):

Indications for hospital evaluation and potential admission of a patient with a COPD exacerbation are the following:

- Marked increase in intensity of symptoms
- Severe underlying COPD
- Onset of new physical signs
- Failure of an exacerbation to respond to initial medical management
- Presence of serious co-morbidities
- Frequent exacerbations
- Older age
- Insufficient home support

Pharmacologic treatment

A. Bronchodilators: Increased doses and/or frequency (SABA ± SAMA) (Evidence C), with MDI (with or without spacer devices) or nebulizers (more convenient in critically ill patients) are recommended. Intravenous methylxanthines are considered second-line therapy (Evidence B).

B. Systemic Corticosteroids: In hospitalized patients and outpatients with severe symptoms and without improvement despite increased doses of bronchodilators

TABLE 2. Non-pharmacologic options for stable COPD

Patient	Essential	Recommended	Depending on local guidelines
A	Smoking cessation (can include pharmacologic treatment)	Physical activity	Flu vaccination Pneumococcal vaccination
B, C, D	Smoking cessation (can include pharmacologic treatment) Pulmonary rehabilitation	Physical activity	Flu vaccination Pneumococcal vaccination

TABLE 3.

Patient	First choice	Second choice	Alternative Choices**
A	SAMA prn or SABA prn	LAMA or LABA or SABA and SAMA	Theophylline
B	LAMA or LABA	LAMA and LABA	SABA and/or SAMA Theophylline
C	ICS + LABA or LAMA	LAMA and LABA	PDE4-inh. SABA and/or SAMA Theophylline
D	ICS + LABA or LAMA	ICS and LAMA or ICS + LABA and LAMA or ICS+LABA and PDE4-inh. or LAMA and LABA or LAMA and PDE4-inh.	Carbocysteine SABA and/or SAMA Theophylline

*Medications in each box are in alphabetical order and not in order of preference. **Medications in this column can be used alone or in combination with other options in the First and Second columns.

(Evidence A). A dose of 30-40 mg prednisolone per day for 10-14 days is recommended (Evidence D). Therapy with oral prednisolone is preferable. Systemic corticosteroids shorten recovery time and length of hospital stay, improve FEV₁ and PaO₂ and reduce the risk of treatment failure and early relapse.

C. Antibiotics: Recommendations for antibiotic administration: (1) patients with suspected bacterial

exacerbation, such as patients who have 3 cardinal symptoms (increase in dyspnea, sputum volume and sputum purulence, Anthonisen type I) (Evidence B) and patients who have 2 cardinal symptoms, if sputum purulence is one of the two symptoms (Anthonisen type II) (Evidence C), and (2) patients who require mechanical ventilation (Evidence B). The recommended length of antibiotic therapy is usually 5-10 days (Evidence D). Therapy with

ΠΑΝΑΚΑΣ 4.

	Level I	Level II	Level III
Clinical history			
Co-morbid conditions	+	+++	+++
Frequent exacerbations	+	+++	+++
Severity of COPD	Mild-moderate	Moderate-severe	Severe
Physical findings			
Haemodynamic	Stable	Stable	Unstable
Use accessory respiratory muscles- tachypnoea	Not present	++	+++
Persistent symptoms after initial therapy	No	++	+++
Diagnostic procedures			
SaO ₂	Yes	Yes	Yes
Arterial blood gases	No	Yes	Yes
Chest radiograph	No	Yes	Yes
Blood tests	No	Yes	Yes
Sputum gram stain and culture	No	Yes	Yes
Electrocardiogram	No	Yes	Yes
Serum drug concentrations (theophyllin)	=/-	+/-	+/-

TABLE 5.

Group	Definition	Pathogens
A	Mild exacerbation: No risk factors for poor outcome	H. influenzae, S. pneumoniae, M. catarrhalis, Chlamydia pneumoniae, Viruses
B	Moderate/severe exacerbation with risk factors for poor outcome	Group A plus presence of resistant pathogens (β-lactamase producing, penicillin-resistant <i>S. pneumoniae</i>) , Enterobacteriaceae (<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterobacter</i>)
C	Severe exacerbation with risk factors for <i>P. aeruginosa</i>	Group B plus <i>P. aeruginosa</i>

oral antibiotic is preferable.

The choice of the antibiotic is empirical and should be based on the local bacterial resistance pattern. In patients with risk factors for resistant pathogens, sputum cultures should be performed. The choice of the antibiotic should be based on:

Risk factors for poor outcome: (1) presence of co-morbid diseases, (2) severe COPD, (3) frequent exacerbations (≥ 2 /year), (4) antimicrobial use within last 3 months.

Risk factors for Pseudomonas spp.: (1) very severe COPD ($FEV_1 < 30\%$), (2) recent hospitalization. (3) frequent (4 courses in the last year) or recent administration of antibiotics (in the last 3 months) (4) isolation of *Pseudomonas spp.* during a previous exacerbation or (5) structural

lesions of the lung (i.e. bronchiectasis).

The most common pathogens that involved in COPD exacerbations are included in table 5.

The empirical choice of antibiotic based on the above groups of exacerbations could include table 6.

D. Additional measures:

- Oxygen administration with a target SpO_2 88-92%. Once oxygen is started, arterial blood gases should be checked 30-60 min later to ensure satisfactory oxygenation without carbon dioxide retention or acidosis.
- Noninvasive Mechanical Ventilation (NIV): recommended for patients with respiratory acidosis ($pH \leq 7.35$ and/or $PaCO_2 \geq 45$ mmHg), especially in severe dyspnea with clinical signs suggestive of respiratory

TABLE 6.

Group	Oral treatment (PO)	Alternative PO	Parenteral Treatment
A	β -lactam Penicillin Amoxicillin Ampicillin Tetracycline	β -lactam/ β -lactamase inhibitor Co-amoxiclav Macrolides Azithromycin-Clarithromycin Cephalosporins 2nd or 3rd generation	
B	β -lactam/ β -lactamase inhibitor Co-amoxiclav	Fluoroquinolones Levofloxacin- Moxifloxacin	β -lactam/ β -lactamase inhibitor Co-amoxiclav Ampicillin/sulbactam Cephalosporins 2nd or 3rd generation Fluoroquinolones Levofloxacin- Moxifloxacin
C	Fluoroquinolones Ciprofloxacin Levofloxacin (750 mg/daily)		Fluoroquinolones Ciprofloxacin Levofloxacin (750 mg/daily) β -lactam with <i>P. aeruginosa</i> activity

muscle fatigue and/or increased work of breathing (Evidence A).

- Supportive management: (1) Fluid balance and nutrition, (2) Heparin or LMWH (sc) in immobilized patients, (3) Management of comorbid diseases (i.e. heart failure, cardiac arrhythmia), (4) Close monitoring of the patient.

REFERENCES

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of

Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2011. Available at: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html> (accessed on 15 March 2012)

- American Thoracic Society, European Respiratory Society. Standards for the Diagnosis and Management of Patients with COPD. © 2004. Available at: <http://www.thoracic.org/clinical/copd-guidelines/resources/copddoc.pdf> (accessed on 15 March 2012)
- British Thoracic Society COPD Guidelines 2010. Available at <http://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines/copd-guidelines.aspx>. (accessed on 15 March 2012)

TABLE A. Evaluation of dyspnea with the modified Medical Research Council (mMRC) scale**Modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale**

Grade	Description of Breathlessness
0	I only get breathless with strenuous exercise.
1	I get short of breath when hurrying on level ground or walking up a slight hill.
2	On level ground, I walk slower than people of the same age because of breathlessness, or have to stop for breath when walking at my own pace.
3	I stop for breath after walking about 100 yards or after a few minutes on level ground.
4	I am too breathless to leave the house or I am breathless when dressing.

TABLE B. The English version of the COPD Assessment Test (CAT)

Your name:

Today's date:



COPD Assessment Test

How is your COPD? Take the COPD Assessment Test™ (CAT)

This questionnaire will help you and your healthcare professional measure the impact COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) is having on your wellbeing and daily life. Your answers, and test score, can be used by you and your healthcare professional to help improve the management of your COPD and get the greatest benefit from treatment.

For each item below, place a mark (X) in the box that best describes you currently. Be sure to only select one response for each question.

Examples: I am very happy 0 ☒ 1 2 3 4 5 I am very sad

	SCORE
I never cough I cough all the time 012345	
I have no phlegm (mucus) in my chest at all My chest is completely full of phlegm (mucus) 012345	
My chest does not feel tight at all My chest feels very tight 012345	
When I walk up a hill or one flight of stairs I am not breathless When I walk up a hill or one flight of stairs I am very breathless 012345	
I am not limited doing any activities at home I am very limited doing activities at home 012345	
I am confident leaving my home despite my lung condition I am not at all confident leaving my home because of my lung condition 012345	
I sleep soundly I don't sleep soundly because of my lung condition 012345	
I have lots of energy I have no energy at all 012345	
TOTAL SCORE	

COPD Assessment Test and the CAT logo is a trade mark of the GlaxoSmithKline group of companies.
 © 2000 GlaxoSmithKline group of companies. All rights reserved.
 Last Updated: February 24, 2012

Βρογχικό Άσθμα: Θεραπευτικές εξελίξεις

Στέλιος Λουκίδης¹,
Πέτρος Μπακάκος²,
Ελευθέριος Ζέρβας³,
Δέσποινα Παπακώστα⁴,
Κωνσταντίνος Σπυρόπουλος⁵,
Νικόλαος Κουλούρης²

¹Β' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική
ΕΚΠΑ –Αττικό Νοσοκομείο

²Α' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική
ΕΚΠΑ –ΝΝΘΑ

³7^η Πνευμονολογική κλινική –ΝΝΘΑ

⁴Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική
ΑΠΘ –Νοσοκομείο Παπανικολάου

⁵Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Πατρών –Πανεπιστημιακό
Νοσοκομείο Ρίο

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το άσθμα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος των αεραγωγών στην οποία πολλά φλεγμονώδη κύτταρα και κυτταρικά συστατικά παίζουν κάποιο ρόλο. Η χρόνια φλεγμονή οδηγεί σε αύξηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας με υποτροπιάζοντα επεισόδια που χαρακτηρίζονται από συρίττουσα αναπνοή, βήχα και δύσπνοια. Τα επεισόδια εμφανίζονται ιδιαίτερα τη νύχτα ή νωρίς το πρωί. Αυτά τα επεισόδια χαρακτηρίζονται από διάχυτη, μεταβλητή απόφραξη των αεραγωγών η οποία είναι συχνά πλήρως αναστρέψιμη, είτε αυτόματα είτε με την κατάλληλη θεραπεία.¹ Η βασική προσέγγιση του άσθματος βασίζεται στον έλεγχο της νόσου μέσω αξιολόγησης κλινικών συμπτωμάτων, παροξύνσεων, λειτουργικού ελέγχου και ανάγκης χρήσης ανακουφιστικής θεραπείας (Πίνακας 1). Σημαντικό στοιχείο στην αξιολόγηση του ελέγχου παίζει και η αξιολόγηση μελλοντικού κινδύνου. Χαρακτηριστικά που σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση μελλοντικού κινδύνου είναι: Κακός έλεγχος, συχνές παροξύνσεις το προηγούμενο έτος, νοσηλεία σε ΜΕΘ για το άσθμα οποτεδήποτε, χαμηλός FEV₁, έκθεση σε κάπνισμα, υψηλές δόσεις φαρμάκων (Πίνακας 1).¹

Θεραπευτικές επιλογές:

Ο σκοπός της θεραπείας του άσθματος βασίζεται στην επίτευξη του ελέγχου. Για το σκοπό αυτό απαιτούνται αυξομειώσεις των θεραπευτικών επιλογών. Στα γενικά μέτρα θεραπευτικής αντιμετώπισης του βρογχικού άσθματος αναφέρεται η πρόληψη και η αποφυγή εκλυτικών παραγόντων της νόσου. Η αποφυγή αλλεργιογόνων του περιβάλλοντος (σκόνη, ζώων, γύρεων κ.α.), η αποφυγή έκθεσης σε αντίξοες περιβαλλοντολογικές συνθήκες αλλά και του καπνίσματος τόσο του ενεργητικού όσον και του παθητικού θεωρείται απαραίτητη για την επιτυχία οιασδήποτε θεραπείας. Η φαρμακευτική αγωγή του άσθματος βασίζεται στα Α) **Ρυθμιστικά (controllers) ή φάρμακα ελέγχου της νόσου**, στοχεύουν στην καταστολή της χρόνιας φλεγμονής των αεραγωγών, που είναι υπεύθυνη για τη παθογένεια της νόσου. Λαμβάνονται συστηματικά κάθε μέρα για μακρύ χρονικό διάστημα για να πετύχουν έλεγχο της νόσου. Σε αυτά περιλαμβάνονται εισπνεόμενα και συστηματικά στεροειδή, αντιλευκοτριένια, β2 διεγέρτες μακράς δράσης σε συνδυασμό με εισπνεόμενα στεροειδή, θεοφυλλίνη μακράς δράσης και η αντι-IgE. Τα εισπνεόμενα στεροειδή θεωρούνται τα πλέον αποτελεσματικά φάρμακα ελέγχου του βρογχικού άσθματος. Β) **Ανακουφιστικά φάρμακα (relievers)**, στοχεύουν στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και την αντιμετώπιση της

Αλληλογραφία:

Στέλιος Λουκίδης
Σμόλικα 2
16673 Αθήνα
Τηλ.: 210 5832528
Fax: 210 5831184
E-mail: ssat@hol.gr

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Έλεγχος Άσθματος.**A. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ελέγχου****(κατά προτίμηση τις τελευταίες 4 εβδομάδες)**

Χαρακτηριστικά Ελεγχόμενου		Μερικά ελεγχόμενο (οποιοδήποτε μέσα σε μία εβδομάδα)	Μη ελεγχόμενο
Ημερήσια συμπτώματα	Καθόλου (≤2 φορές την εβδομάδα)	>2 φορές την εβδομάδα	Τρία ή περισσότερα χαρακτηριστικά του μερικά ελεγχόμενου άσθματος (ή παρόξυνση)
Περιορισμός δραστηριότητας	Καθόλου	Οποιοσδήποτε	
Νυκτερινά συμπτώματα - αφύπνιση	Καθόλου	Οποιαδήποτε	
Ανάγκη για λήψη ανακουφιστικών φαρμάκων	Καθόλου (ή ελάχιστη)	>2 φορές την εβδομάδα	
PEF ή FEV1	Φυσιολογική (ή σχεδόν φυσιολογική)	<80% προβλ. (ή καλύτερης προσωπικής)	

B. Εκτίμηση μελλοντικού κινδύνου (κίνδυνος παροξύνσεων, αστάθεια, ταχεία έκπτωση αναπνευστικής λειτουργίας, παρενέργειες φαρμάκων).

Χαρακτηριστικά που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών στο μέλλον: Κακός έλεγχος, συχνές παροξύνσεις το προηγούμενο έτος*, νοσηλεία σε ΜΕΘ για το άσθμα οποτεδήποτε, χαμηλός FEV₁, έκθεση σε κάπνισμα, υψηλές δόσεις φαρμάκων

αναστρέψιμης απόφραξης των αεραγωγών. Λαμβάνονται όχι συστηματικά αλλά όταν χρειαστεί επί ανάγκης. Σε αυτά υπάγονται οι β2-διεγέρτες βραχείας δράσης, η φορμοτερόλη ως β2-μακράς δράσης, τα αντιχολινεργικά φάρμακα και οι μεθυλοξανθίνες. Η προτεινόμενη θεραπεία του βρογχικού άσθματος συνοψίζεται στο πίνακα 2.¹

Στο βήμα 1 δεν απαιτείται σταθερή θεραπεία παρά μόνο κατ'επίκληση μια και αφορά ασθενείς με διαλείπουσα συμπτωματολογία βραχείας διάρκειας. Σημειώνεται μόνο ότι σε ασθενείς με συμπτωματολογία άσθματος κατά την άσκηση που δυνητικά ανήκουν στο βήμα 1 μπορεί να χορηγηθεί πριν από την άσκηση βραχείας η μακράς δράσης β2-διεγέρτης ή εναλλακτικά Ανταγωνιστής λευκοτριενίων. Στο βήμα 2 η πρώτη επιλογή είναι η χορήγηση εισπνεόμενων στεροειδών (ICS) σε χαμηλή δόση [Ένδειξη

A] με εναλλακτική επιλογή τη χορήγηση LTRA [Ένδειξη A] που όμως αφορά αυτούς που δεν μπορούν για κάποιο λόγο να πάρουν ICS. Η πρακτική χορήγησης σταθερών συνδυασμών ICS-LABA στο βήμα 2 δεν υποστηρίζεται από την μετα-ανάλυση της βιβλιοθήκης Cochrane παρά το γεγονός ότι η προσθήκη LABA βελτιώνει γρηγορότερα την αναπνευστική λειτουργία, τα συμπτώματα και μειώνει την ανάγκη χρησιμοποίησης ανακουφιστικών φαρμάκων.² Στο βήμα 3 η πρώτη επιλογή αφορά τον συνδυασμό ICS και μακράς δράσης β2 διεγερτών (LABA) [Ένδειξη A]. Εναλλακτικές επιλογές αποτελούν η μέτρια δόση ICS [Ένδειξη A] ως μονοθεραπεία και ο συνδυασμός ICS-LTRA [Ένδειξη A]. Η επιλογή της χαμηλής δόσης ICS σε συνδυασμό με θεοφυλλίνη βραδείας αποδέσμευσης αποτελεί μια εναλλακτική επιλογή με χαμηλότερης ισχύος ένδειξη [Ένδειξη B]. Μετα-αναλύσεις της βιβλιοθήκης Cochrane υποστηρίζουν μια μικρή υπεροχή των LABA έναντι της μέτριας δόσης ICS καθώς και της προσθήκης LTRA.³ Η υπεροχή αυτή γίνεται ισχυρότερη όταν συγκρίνονται με τη προσθήκη θεοφυλλίνης βραδείας αποδέσμευσης.⁴ Πραγματικές μελέτες η πιο γνωστές σαν real life μελέτες υποστηρίζουν πολύ δυναμικότερα το ρόλο της προσθήκης LTRA με κύριο πλεονέκτημα τη πολύ καλή συμμόρφωση.⁵

Στο βήμα 4 δεν υπάρχουν μεγάλες διαφορές με το βήμα 3. Η πιο σημαντική αφορά τη χορήγηση ως μονοθεραπεία ή ως συνδυαστικής αγωγής της υψηλής δόσης ICS, αν και η άποψη της βιβλιογραφίας είναι ότι τα οφέλη από την υψηλή δόση ICS είναι σχετικά μικρά [Ένδειξη A]. Περαιτέρω επιλογές του βήματος 3 είναι οι περαιτέρω συνδυασμοί φαρμάκων με πιο χαρακτηριστικό το τριπλό συνδυασμό ICS-LABA-LTRA. Τέλος στο βήμα 5 εκτός από συνδυαστικές θεραπείες των άλλων βημάτων –κυρίως του 4– συνιστάται η χορήγηση χαμηλής δόσης από του στόματος στεροειδών [Ένδειξη Δ] ή/και η προσθήκη αντι-IgE σε άτομα με τεκμηριωμένο αλλεργικό υπόβαθρο [Ένδειξη B].

Θεραπευτικοί προβληματισμοί

Η βασική προσέγγιση στα θεραπευτικά βήματα του άσθματος θεωρείται η επίτευξη του ελέγχου. Ο χρόνος αποκλιμάκωσης της αγωγής μετά την επίτευξη του ελέγχου είναι 3 μήνες. Θεωρείται ότι ανεξάρτητα της λήψης συνδυασμού ή μονοθεραπείας με ICS η πρώτη προσέγγιση αποκλιμάκωσης αφορά τη μείωση κατά 50% της δόσης των ICS. Πλήρης διακοπή της αγωγής συζητείται όταν με τη χαμηλότερη δόση ICS έχει επιτευχθεί ο έλεγχος για 1 έτος.¹ Σημαντικό στοιχείο στη θεραπεία του άσθματος θεωρείται ο έλεγχος της πολύ συχνά συνυπάρχουσας ρινίτιδας. Οι επιλογές αφορούν αντιισταμινικά, LTRA και τοπικά δρώντα ρινικά Cs. Ο ρόλος των χρωμονών και της νεδοχρωμίλης είναι σαφώς

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Θεραπευτικά βήματα κατά GINA για παιδιά > 5 ετών, εφήβους και ενήλικες

Βήμα 1	Βήμα 2	Βήμα 3	Βήμα 4	Βήμα 5
Επιλογή SABA κατ' επείγηση	Επιλογή Χαμηλή δόση ICS LTRA	Επιλογή Χαμηλή δόση ICS + LABA έαν <6 ετών: Μέτρια ή υψηλή δόση ICS Χαμηλή δόση ICS + LTRA Χαμηλή δόση ICS + Θεοφυλλίνη	Πρόσθεση Μέτρια ή υψηλή δόση ICS+ LABA LTRA Θεοφυλλίνη	Πρόσθεση Από του στόματος στεροειδή (χαμηλή δόση) Anti IgE

Συντομογραφίες: LABA: long acting β_2 -agonists (μακράς δράσης β_2 -αγωνιστές), SABA: short acting β_2 -agonists (βραχείας δράσης β_2 -αγωνιστές), ICS: inhaled corticosteroids (εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή), LTRA: Leukotriene receptor antagonists (Ανταγωνιστές λευκοτριενίων).

περιορισμένος με κάποιες αναφορές που θεωρούν ότι δρουν θετικά στο άσθμα μετά από άσκηση. Η θέση της ανοσοθεραπείας στο άσθμα είναι συγκεκριμένη. Η ανοσοθεραπεία προτείνεται ως ειδική θεραπεία ανοσοπαρέμβασης εφόσον υπάρχουν συγκεκριμένες ενδείξεις εξωγενούς αλλεργικού άσθματος με απομόνωση ενός υπευθύνου αλλεργιογόνου και την συνύπαρξη αλλεργικής ρινίτιδας και δεν μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με σοβαρή βαρύτητα της νόσου. Χρειάζεται μακροχρόνια και τακτική χορήγηση (3-5 έτη) και τις περισσότερες φορές δεν διακόπτεται η χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής.

Η προσθήκη νέων φαρμάκων στη θεραπευτική αγωγή αφορά είτε φάρμακα που κυκλοφορούν ήδη με διαφορετική όμως κλινική ένδειξη ή/και φάρμακα που βρίσκονται σε πειραματικό στάδιο και σε μελέτες φάσης II-III. Στις πρώτες περιπτώσεις περιλαμβάνεται το τιωτρόπιο ένα αποτελεσματικό φάρμακο για τη ΧΑΠ που φαίνεται να ωφελεί βρογχοδιασταλτικά και τις περιπτώσεις του μη ελεγχόμενου μετρίου προς σοβαρού άσθματος σαν αγωγή προσθήκης σε ICS ή/και σε συνδυασμό ICS-LABA.⁶ Σε

ανάλογη κατηγοριοποίηση αντιστοιχεί η αναποτελεσματικότητα των βιολογικών παραγόντων κατά του TNF- α παρά την αρχική θετική θεώρηση σε μια μικρή όμως μελέτη.⁷ Αυτό που είναι το ενδιαφέρον είναι οι βιολογικές θεραπείες που στοχεύουν κυρίως στο σοβαρό ανθιστάμενο στη θεραπεία άσθμα. Αφορούν ειδικούς φαινότυπους μέσα στο μεγάλο φαινότυπο του σοβαρού άσθματος. Το θετικό στοιχείο είναι ότι η χορήγηση τους καθορίζεται από την αυξημένη έκφραση σε βιολογικό υλικό του φλεγμονώδους θεραπευτικού στόχου. Δύο βασικά παραδείγματα αντι IL-5 [ηωσινόφιλα] και αντι IL-13 [περιοστίνη].^{8,9} Για τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα που παραμένουν χωρίς έλεγχο παρά την εφαρμογή των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών υπάρχει και η επιλογή της βρογχοσκοπικής αντιμετώπισης με την θερμοπλαστική που εκτελείται σε ειδικά κέντρα.¹

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Bronchial Asthma: Treatment recommendations and challenges

**Stelios Loukides¹,
Petros Bakakos²,
Eletherios Zervas³,
Despoina Papakosta⁴,
Konstantinos Spyropoulos⁵,
Nikolaos Koulouris²**

¹2nd Respiratory Medicine Department,
University of Athens Medical School,
"Attikon" Hospital;

²1st Respiratory Medicine Department,
University of Athens Medical School,
"Sotiria" Chest Hospital;

³7th Department of Respiratory Medicine,
"Sotiria" Chest Hospital

⁴Respiratory Medicine Department,
University of Thessaloniki Medical School,
"Papanikolaou" Hospital;

⁵Respiratory Medicine Department, University
of Patras Medical School,
"Rio University" Hospital

INTRODUCTION

Asthma is a chronic inflammatory disorder of the airways in which many cells and cellular elements play a role. The chronic inflammation is associated with airway hyperresponsiveness that leads to recurrent episodes of wheezing, breathlessness, chest tightness and coughing particularly at night or/and in the early morning. These episodes are usually associated with widespread but variable airway obstruction that is often reversible either spontaneously or with treatment.¹ The main goal of asthma treatment is to achieve and to maintain disease control. Control of the disease is mainly evaluated by daytime and night symptoms, exacerbations, functional impairment and the weekly need for rescue treatment. The levels of asthma control are summarized on table 1. Furthermore the term «Assessment of future risk» is considered as a critical point in the current management of control. The features that are associated with future risk are: Risk of exacerbation, instability, rapid decline in lung function, ever admission to critical care for asthma, exposure to cigarette smoke, high dose medications and side effects (Table 1).¹

Asthma Treatments

The main goal of asthma treatment is to achieve and maintain control. General measures involve avoiding or reducing exposure to risk factors like aeroallergens, cigarette smoke [passive and active], indoor and outdoor air pollutants and finally occupational agents. Asthma treatment can be classified as controllers and relievers. As controllers we consider the following treatment regimes: Inhaled steroids [ICS], systemic steroids [Cs], Long acting beta-two agonists [LABA] in combination with ICS, Leukotriene receptor antagonists [LTRA], theophylline and anti-IgE. Controllers are medications taken daily on a long term basis in order to achieve and maintain clinical control through their anti-inflammatory effects. The main representative of controllers and the most effective one are the ICS. As relievers we consider those medications which are used on an as needed basis with main target to reverse the acute bronchoconstriction. These are: Short acting beta-two agonists, formoterol from the LABAs, and xanthines. The current recommended treatment for asthma is summarized on table 2.¹

At each step a reliever medication must be provided. In Step 1 no treat-

Correspondence to:

Stelios Loukides
2 Smolika street
16673 Athens
Tel.: +30 210 5832528
Fax: +30 210 5831184
E-mail: ssat@hol.gr

TABLE 1. Levels of Asthma control

A. Assessment of current clinical condition (4 last weeks)			
Characteristics	Controlled	Partly controlled [2 characteristics at least]	Uncontrolled
Daytime symptoms	None (≤ 2 per week)	>2 per week	3 or more characteristics of Partly controlled
Limitation of activities	None	Any	
Nocturnal symptoms	None	Any	
Need for rescue medication	None or ≤ 2 per week	>2 per week	
PEF or FEV ₁	Normal)	$<80\%$ pred or personal best	
B. Assessment of future risk: (exacerbations, instability, lung function decline, side effects).			
Features that are associated with increased risks of adverse events in the future: Poor control, frequent exacerbations, ever admission to ICU for asthma, low FEV ₁ , exposure to cigarette smoke, high dose medications.			

ment on daily basis is needed. A reliever medication must be provided in order to reverse the occasional daytime or nocturnal symptoms. For exercised asthma short or long acting beta-two agonists or alternatively LTRAs are recommended before the onset of an exercise. In step 2 the first choice is a low dose ICS [Evidence A]. Alternatively we can give a LTRA [Evidence A] mainly for those patients who are unable or unwilling to receive ICS or experience intolerable side effects. The majority of patients in step 2 according to clinical practice guidelines receive combination therapy with ICS& LABA. A meta-analysis of Cochrane Library does not support the above treatment for this particular step. Despite the fact that the addition of LABA improves lung function, reduces symptoms and marginally decreases the use of rescue treatment, does not significantly reduce the risk of patients with exacerbations requiring rescue oral corticosteroids over that achieved with a similar dose of ICS alone.² In step 3 the first choice is the use of low dose of ICS & LABA [Evidence A]. Alternative option is to increase the dose of ICS to a medium one [Evidence A], or to combine low dose of ICS with LTRA [Evidence A]. The option of adding slow release theophylline to low dose of ICS is not considered as an effective one [Evidence B]. Meta-analysis of Cochrane library

support a small but significant advantage for LABA when compared to LTRA.³ This advantage is further increased when LABA compared with slow release theophylline.⁴ Real life studies known also as pragmatic trials support the role of LTRA mainly due to high compliance in this particular treatment.⁵

In step 4 the only difference in regard to step 2 is the increase dose of ICS [medium to high]. However most of the current recommendations believe that any positive effects from the use of high doses of ICS must be considered as small ones [Evidence A]. A triple therapy consists of ICS-LABA-LTRA is used in the clinical practice despite the fact that lacks a supportive published evidence. Finally in step 5 apart from the combination treatment a low dose of oral Cs is recommended particularly for those patients with Severe asthma sensitive to steroids [Evidence D]. Anti-IgE is an establishing treatment with main recommendation those patients with Severe allergic asthma not respond to available treatments [Evidence B].

Therapeutic challenges

The plan for reducing the dose of controllers when control is achieved is not fully understood. Any plan for treatment descalation will be started after three months of continued treatment. Independent of monotherapy or combination treatment the first step is to reduce by 50% the dose of ICS. Controller treatment may be stopped when asthma remains under control on the lowest dose of controller for one year.¹ An important tissue in the management of asthma, is the treatment of concurrent rhinitis. Therapeutic options involve nasal steroids, antihistamines and LTRAs. Cromones have a limited role for both asthma and rhinitis. The role of specific immunotherapy is limited. It requires the identification of a single aeroallergen or an aeroallergen with documented superiority. It is not recommended for the severe form of the disease. It needs a long term -even 3-5 years- administration.

The challenge of asthma treatment is the addition of new therapeutic options or/and the use of some old ones but with some new indications. As an old one we can consider one of the most effective drugs in COPD: Tiotropium. Some studies support that by adding tiotropium in either ICS alone or in the combination of ICS&LABA provides additional benefit in the direction of the bronchodilation.⁶ TNF- α receptor antagonists are not considered as an effective option for Severe asthma despite the positive results obtained from an initial but small trial.⁷ The most interesting and simultaneously promising data is coming from phase II-III trials with main objectives the role of

TABLE 2. Therapeutic recommendations for children >5 years, adolescents and adults.

Step 1	Step 2	Step 3	Step 4	Step 1
Option	Option	Option	Select one or more-add	Add
SABA on demand	Low dose ICS	Low dose ICS + LABA	Medium to high dose ICS+ LABA	Oral Cs low dose
	LTRA	Medium dose ICS low ICS + LTRA	LTRA Theophylline	Anti IgE
		Low dose ICS +Theophylline		

Abbreviations: LABA: long acting β_2 -agonists, SABA: short acting β_2 -agonists, ICS: inhaled corticosteroids, LTRA: Leukotriene receptor antagonists

different biologic agents in controlling Severe asthma. They target specific phenotypes after characterizing them from the inflammatory/biological point of view. Anti-IL-5 [eosinophils] and anti-IL-13 [periostin] are currently the main representatives from these studies.^{8,9} Finally for those patients with Severe asthma whose asthma remains uncontrolled despite the application of the available therapeutic options, bronchial thermoplasty is considered as a possible option in specialized centres.¹

REFERENCES

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2011. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
2. Ni Chroinin M, Lasserson TJ, Greenstone I, Ducharme FM. Addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3).
3. Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (5):CD003137.
4. Tee AK, Koh MS, Gibson PG, Lasserson TJ, Wilson AJ, Irving LB. Long-acting beta2-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3):CD001281.
5. Price D, Musgrave SD, Shepstone L, Hillyer EV, Sims EJ, Gilbert RF, et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *N Engl J Med* 2011;364(18):1695-1707.
6. O'Byrne PM, Naji N, Gauvreau GM. Severe asthma: future treatments. *Clin Exp Allergy* 2012;42(5):706-711.
7. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, et al. T03 Asthma Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor-alpha blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(7):549-558.
8. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;360(10):985-993.
9. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011; 365(12):1088-1098.

Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση: Θεραπευτικά Πρωτόκολλα

Γεωργία Γ. Πίτσιου¹,
Ιωάννα Μητρούσκα²

¹Λέκτορας Πνευμονολογίας,
Μονάδα Αναπνευστικής Ανεπάρκειας ΑΠΘ
Γ.Ν.Θ. "Γ. Παπανικολάου", Εξοχή, Θεσσαλονίκη
²Πνευμονολόγος, Διευθύντρια,
Πνευμονολογική Κλινική
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου,
Ηράκλειο, Κρήτη

Σύμφωνα με τις πρόσφατες Κατευθυντήριες Οδηγίες (ESC/ERS 2009 και ACCF/AHA 2009) προκειμένου να αποφασιστεί η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή πρέπει πρώτα να επιβεβαιωθεί η διάγνωση και να αξιολογηθεί η βαρύτητα της νόσου.

Για την οριστική διάγνωση ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ δεξιός καρδιακός καθετηριασμός. Η αξιολόγηση του ασθενή θα πρέπει να γίνεται από γιατρούς που διαθέτουν ανάλογη εκπαίδευση και εμπειρία σε κέντρο με δυνατότητα πλήρους διαγνωστικής διερεύνησης και θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου (I-C).

Η κατηγορία της Πνευμονικής Αρτηριακής Υπέρτασης (ΠΑΥ- κατηγορία 1) περιλαμβάνει τα παρακάτω νοσήματα: ιδιοπαθή ΠΑΥ, κληρονομούμενη ΠΑΥ, σχετιζόμενη με φάρμακα και τοξίνες, ΠΑΥ σχετιζόμενη με νοσήματα του συνδετικού ιστού, HIV λοίμωξη, πυλαία υπέρταση, συγγενείς καρδιοπάθειες, σχιστοσωμίαση, χρόνια αιμολυτική αναιμία, καθώς επίσης εμμένουσα πνευμονική υπέρταση νεογνών και τέλος την πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσο (PVOD) και την πνευμονική τριχοειδική αιμαγγειώματωση (PCH). Η μη-αρτηριακή Πνευμονική Υπέρταση (ΠΥ) περιλαμβάνει την ΠΥ που σχετίζεται με τα νοσήματα της αριστερής καρδιάς (κατηγορία 2), τη σχετιζόμενη με πνευμονοπάθειες και υποξία (κατηγορία 3), τη χρόνια θρομβοεμβολική ΠΥ (κατηγορία 4) και την ΠΥ που παράγεται με άγνωστους και/ή πολυπαραγοντικούς μηχανισμούς (κατηγορία 5).

Η επιβεβαίωση της διάγνωσης της ΠΑΥ γίνεται με δεξιό καρδιακό καθετηριασμό σύμφωνα με τα παρακάτω ευρήματα:

- Mean PAP $\geq$ 25 mmHg
- PWP $\leq$ 15 mmHg
- CO φυσιολογικός ή ελαττωμένος

Mean PAP: μέση πίεση πνευμονικής, **PWP:** πίεση ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών

CO: καρδιακή παροχή

Αλληλογραφία:

Γεωργία Γ. Πίτσιου
Λέκτορας Πνευμονολογίας
Μονάδα Αναπνευστικής Ανεπάρκειας ΑΠΘ
Γ.Ν.Θ. "Γ. Παπανικολάου"
Εξοχή, ΤΚ 57010, Θεσσαλονίκη.
Τηλ. +30 2313 307178, fax: +30 2310 992364
e-mail: gpitsiou@yahoo.gr

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

- Η αξιολόγηση της βαρύτητας είναι πολυπαραγοντική και εστιάζεται σε παραμέτρους που έχουν προγνωστική σημασία. Καμία παράμετρος από μόνη της δεν είναι αρκετή για να καθορίσει τη βαρύτητα της νόσου (I-C).

- Δεν υπάρχουν αυστηρά αριθμητικά όρια για κάθε μία παράμετρο που να διαχωρίζουν τους ασθενείς με καλή πρόγνωση από αυτούς με κακή.
- Η συνολική εκτίμηση του ασθενούς που θα καθορίσει την περαιτέρω θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να γίνεται από ειδικούς σε κέντρα με δυνατότητα διενέργειας και ερμηνείας των παρακάτω διαγνωστικών εξετάσεων: εκτίμηση του λειτουργικού σταδίου της νόσου, εκτίμηση της αναπνευστικής λειτουργίας, της ικανότητας για άσκηση με δοκιμασία βάδισης ή/και με καρδιοαναπνευστική δοκιμασία άσκησης και τέλος την εκτίμηση της λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας με υπερηχογραφικό έλεγχο και **απαραίτητα** με δεξιό καρδιακό καθετηριασμό (**I-C**).
- Η φαρμακευτική αγωγή κλιμακώνεται ανάλογα με τη βαρύτητα και την πρόγνωση. Η όποια αναπροσαρμογή της φαρμακευτικής αγωγής οφείλει να γίνεται σε κέντρα που πληρούν τις διαγνωστικές δυνατότητες που προαναφέρθηκαν (**I-C**).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΠΑΥ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

A. Γενικά θεραπευτικά μέτρα

Αποφυγή εγκυμοσύνης (**I-C**), επιτηρούμενο πρόγραμμα αποκατάστασης (**Ila-B**), ψυχοκοινωνική υποστήριξη

(**Ila-C**), αποφυγή βαριάς άσκησης (**III-C**).

B. Φαρμακευτική αγωγή

B1. Συμβατικές θεραπείες

Λειτουργική κατηγορία I-IV κατά WHO

• Διουρητικά (**I-C**)

Ενδείκνυνται σε ασθενείς με σημεία δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας και κατακράτησης υγρών.

Διουρητικά της αγκύλης: furosemide (Lasix), bumetanide (burinex)

Ανταγωνιστές της αλδοστερόνης: spironolactone (Aldactone)

• Αντιπηκτικά

Με κύρια ένδειξη στην ιδιοπαθή ΠΑΥ, κληρονομούμενη ΠΑΥ και σχετιζόμενη με τη χρήση ανορεξιογόνων (**Ila-C**). Σε ΠΑΥ σχετιζόμενη με λοιπά νοσήματα η ένδειξη για τη χρήση τους δεν είναι ισχυρή (**Ilb-C**).

Acenocoumarol (Sintrom)

• Χρόνια οξυγονοθεραπεία (**I-C**)

Μετά από εκτίμηση των αερίων αίματος: συνταγογραφείται όταν $P_{aO_2} < 60$ mmHg

• Διγοξίνη (Digoxin) (**Ilb-C**)

Μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν υπερκοιλιακή ταχυαρρυθμία

Παράμετροι αξιολόγησης της βαρύτητας και διαστρωμάτωση κινδύνου στην ΠΑΥ

Χαμηλός κίνδυνος (καλή πρόγνωση)	Παράμετρος	Υψηλός κίνδυνος (φτωχή πρόγνωση)
όχι	Κλινικά σημεία δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας	ναι
αργή	Πρόοδος συμπτωμάτων	ταχεία
όχι	Συγκοπή	ναι
I, II	WHO-FC	III, IV
ελαφρά επηρεασμένη (>500 μέτρα)*	Δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών	σοβαρά ελαττωμένη (<300 μέτρα)
μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου >15mL/min/kg	Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία άσκησης	μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου <12mL/min/kg
φυσιολογικά ή σχεδόν φυσιολογικά	Επίπεδα BNP	αυξημένα
ήπια δυσλειτουργία RV	Υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα	περικαρδιακή συλλογή σημαντική δυσλειτουργία RV
φυσιολογικές/σχεδόν φυσιολογικές RAP και CI	Αιμοδυναμικές μετρήσεις	Υψηλή RAP >15mmHg, χαμηλός CI <2.0 L/min/m ²

*εξαρτάται από την ηλικία

WHO-FC: λειτουργική κατηγορία I-IV κατά WHO, **BNP:** brain natriuretic peptide, εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο, **RAP:** πίεση δεξιού κόλπου, **CI:** καρδιακός δείκτης, **RV:** δεξιά κοιλία

• **Αντιγριππικός εμβολιασμός και εμβολιασμός για τον πνευμονιόκοκκο (I-C)**

Influenza purified antigen (Fluarix), Influenza Vaccine (Vaxigrip)

Pneumococcal Polysaccharide 23-valent Vaccine (Pneumo 23), 13-valent conjugate vaccine (Prevenar 13).

• **Αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου**

Αξιολόγηση ασθενούς σε κέντρο με δυνατότητα δεξιού καρδιακού καθετηριασμού (I-C)

Ασθενείς με θετική απάντηση στη δοκιμασία αγγειοδραστικότητας στο δεξιό καρδιακό καθετηριασμό, WHO-FC I-III: κυρίως αφορά ασθενείς με ιδιοπαθή ΠΑΥ, κληρονομούμενη ΠΑΥ και ΠΑΥ σχετιζόμενη με χρήση ανορεξιογόνων (I-C).

Φάρμακα	Δισκία (mg)	Δόση μέγιστη (mg)
<i>Αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου</i>		
Nifedipine	5,10 CR 30,60	120-240
Diltiazem	60, CR 90,120,240,300	240-720
Amlodipine	5,10	20

B2. Αγγειοδιασταλτικά

Θεραπευτική αντιμετώπιση μόνο σε ειδικό κέντρο με δυνατότητα δεξιού καρδιακού καθετηριασμού

Ασθενείς χωρίς απάντηση στη δοκιμασία αγγειοδραστικότητας στο δεξιό καρδιακό καθετηριασμό καθώς και ασθενείς χωρίς εμμένουσα ανταπόκριση στους αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου

I. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Φάρμακο	Δισκία (mg)	Δόση
<i>Ανταγωνιστές υποδοχέων ενδοθηλίνης (ERAs) (I-A)</i>		
Ambrisentan	5-10	x 1
Bosentan	62.5-125	x 2
<i>Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης-5 (PDE-5i) (I-A)</i>		
Sildenafil	20	x 3

II. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Φάρμακο	Ενέσιμο (ng/kg/min)	Εισπνεόμενο (μg)	Από το στόμα (mg)
<i>Προστανοειδή (I-A)</i>			
Epoprostenol i.v.	20-40		
Treprostinil s.c.	20-80		
Iloprost		2.5-5 x 6-9 ημερησίως	
<i>Ανταγωνιστές υποδοχέων ενδοθηλίνης (ERAs) (IIa-C)</i>			
Ambrisentan			5-10 x 1 ημερησίως
Bosentan			62.5-125 x 2 ημερησίως
<i>Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης-5 (PDE-5i) (IIa-C)</i>			
Sildenafil			20 x 3 ημερησίως

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΕΙΣ

- Η βέλτιστη δοσολογία της ενδοφλέβιας εποπροστενόλης (epoprostenol i.v.) και της υποδόριας τρεπροστινίνης (treprostinil s.c.) παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση μεταξύ των ασθενών και πρέπει να εξατομικεύεται.
- Η δοσολογία της σιλденаφίλης (sildenafil) εξατομικευμένα μπορεί να αυξηθεί έως και 80mg 3 φορές ημερησίως. Η απόφαση για αύξηση της δόσης πέραν της συνιστώμενης λαμβάνεται μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα.
- Σε περιπτώσεις μη κλινικής ανταπόκρισης μπορεί να συστηθεί θεραπεία συνδυασμού των φαρμάκων από τις τρεις κατηγορίες: προστανοειδές, ανταγωνιστής υποδοχέων ενδοθηλίνης και αναστολέας φωσφοδιεστεράσης-5 (IIa-B). Η επιλογή των φαρμάκων που συγχորηγούνται, ο βέλτιστος χρόνος και τα κριτήρια για την κλιμάκωση της αγωγής πρέπει να αποφασίζονται από ειδικούς με εμπειρία, σε κέντρο με δυνατότητα πλήρους διερεύνησης και θεραπείας των ασθενών με πνευμονική υπέρταση.
- Οι κατευθυντήριες οδηγίες δε συνιστούν τη χρήση των παραπάνω ειδικών για την ΠΑΥ φαρμάκων, σε ασθενείς με ΠΥ άλλης αιτιολογίας, όπως ΠΥ που οφείλεται σε νόσο του αναπνευστικού ή πάθηση της αριστερής καρδιάς (III-C). Περιστατικά αυτής της κατηγορίας με ΠΥ δυσανάλογη ως προς τη βασική νόσο, πρέπει να παραπέμπονται σε εξειδικευμένα κέντρα και να αντιμετωπίζονται εξατομικευμένα. Η ένταξη αυτών των περιστατικών σε κλινικές μελέτες είναι συνιστώ-

Επίπεδο ισχύος	Προσδιορισμός
I	Ισχυρή σύσταση υπέρ μίας θεραπείας
II	Αντικρουόμενα δεδομένα
IIa	Σύσταση μάλλον υπέρ της θεραπείας
IIb	Λιγότερο τεκμηριωμένο όφελος της θεραπείας
III	Η θεραπεία δεν είναι αποτελεσματική και σε κάποιες περιπτώσεις είναι επιβλαβής
Βαθμός απόδειξης	Προσδιορισμός
A	Τα δεδομένα προέρχονται από πολλές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ή μετα-ανάλυσεις
B	Τα δεδομένα προέρχονται από μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη ή από μεγάλες μη τυχαιοποιημένες μελέτες
C	Βασίζεται στη σύμφωνη γνώμη των ειδικών ή/και σε δεδομένα μικρών μελετών, αναδρομικών μελετών ή βάσης δεδομένων

μενη (**IIa-C**).

- Η χρήση των ειδικών για την ΠΑΥ φαρμάκων μπορεί να ενδείκνυται σε επιλεγμένους ασθενείς με χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση που κρίνονται ακατάλληλοι για χειρουργική αντιμετώπιση ή παρουσιάζουν εμμένουσα ΠΥ μετά την πνευμονική ενδαρτηριεκτομή (**IIb-C**). Η θεραπευτική αντιμετώπιση

αυτών των ασθενών πρέπει να γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Pulmonary arterial hypertension: Treatment guidelines

Georgia G. Pitsiou¹
Ioanna Mitrouska²

¹Lecturer of Pneumology
Respiratory Failure Unit, Aristotle University
of Thessaloniki General Hospital
"G. Papanikolaou", Exohi, Thessaloniki, Greece

²Department of Thoracic Medicine
University General Hospital
Medical School of the University of Crete,
Heraklion, Crete, Greece

According to the recent guidelines (ESC/ERS 2009 και ACCF/AHA 2009), confirmation of the diagnosis and evaluation of the disease severity are necessary before considering appropriate therapy for pulmonary arterial hypertension (PAH) patients.

Right heart catheterization SHOULD BE PERFORMED for confirmation of diagnosis. PAH patients should be evaluated from physicians with expertise and experience in specialized centers having facilities and skills for complete diagnostic investigation and therapeutic management of the disease (I-C).

Group 1 of *Pulmonary Arterial Hypertension* (PAH) includes the following diseases: idiopathic PAH, heritable PAH, drugs and toxins induced, associated with (APAH) connective tissue diseases, HIV infection, portal hypertension, congenital heart disease, schistosomiasis, chronic haemolytic anaemia, persistent pulmonary hypertension of the newborn, and finally pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) and pulmonary capillary haemangiomatosis (PCH). *Non-arterial Pulmonary Hypertension* (PH) includes PH due to left heart disease (group 2), PH due to lung diseases and hypoxia (group 3), chronic thromboembolic PH (CTEPH; group 4) and PH with unclear and / or multifactorial mechanisms (group 5).

Confirmation of the diagnosis of PAH is performed with right heart catheterization according to the following criteria:

- Mean PAP $\geq$ 25 mmHg
- PWP $\leq$ 15 mmHg
- CO normal or reduced

Mean PAP: pulmonary arterial pressure, **PWP:** pulmonary wedge pressure, **CO:** cardiac output

EVALUATION OF DISEASE SEVERITY

- Evaluation of severity is multifactorial and is focused on variables with established prognostic importance. It is crucial not to rely just on a single parameter for the assessment of disease severity (**I-C**).
- No clear-cut thresholds for any single parameter can be identified to separate patient with good prognosis from those with a poor one.
- **The clinical assessment of the patient has a pivotal role in the choice**

Correspondence to:

Georgia G. Pitsiou
Lecturer of Pneumology
Respiratory Failure Unit, Aristotle University of
Thessaloniki
G.H. "G. Papanikolaou",
Exohi, Thessaloniki, 57010, Greece.
Tel. +30 2313 307178, fax: +30 2310 992364
e-mail: gpitsiou@yahoo.gr

of the initial treatment and should be performed in specialized centers with facilities and skills for the following diagnostic investigations : assessment of functional class, lung function testing, assessment of exercise capacity with 6-minute walking test (6MWT) and/ or cardiopulmonary exercise testing and finally evaluation of right ventricular function with echocardiography and **definitely** with right heart catheterization **(I-C)**.

- Therapy is escalated according to the disease severity and prognosis. Escalation or de-escalation of medical treatment should be decided in specialized centers having the aforementioned facilities **(I-C)**.

MEDICAL TREATMENT OF PAH ACCORDING TO THE DISEASE SEVERITY

A. General measures and supportive therapy

Avoid pregnancy **(I-C)**, supervised rehabilitation **(IIa-B)**, psycho-social support **(IIa-C)**, avoid heavy physical activity **(III-C)**.

B. Medical treatments

B1. Conventional treatments

WHO-FC I- IV patients:

- **Diuretics (I-C)**

Diuretics are indicated in patients with signs of RV failure and fluid retention.

Loop diuretics: furosemide (Lasix), bumetanide (bumexin)

Aldosterone antagonists: spironolactone (Aldactone)

- **Oral anticoagulants**

Should be considered in patients with idiopathic PAH, heritable PAH and PAH due to the use of anorexigens **(IIa-C)**. Efficacy of oral anticoagulant treatment is less well established in patients with APAH **(IIb-C)**.

Acenocoumarol (Sintrom)

- **Long-term oxygen therapy (I-C)**

Supplemental oxygen is indicated when arterial blood oxygen pressure is less than 60 mmHg

- **Digoxin (IIb-C)**

May be considered in patients who develop atrial tachyarrhythmias

- **Influenza and pneumococcal immunization (I-C)**

Influenza purified antigen (Fluarix), Influenza Vaccine (Vaxigrip)

Pneumococcal Polysaccharide 23-valent Vaccine (Pneumo 23), 13-valent conjugate vaccine (Prevenar 13).

- **Calcium channel blockers**

Haemodynamic evaluation with right heart catheterization is required **(I-C)**

Patients with positive response to vasoreactivity testing, WHO-FC I-III : vasoreactivity testing is indicated in patients with idiopathic PAH, heritable PAH and PAH associated with anorexigens use **(I-C)**.

Parameters for assessing disease severity and risk stratification in PAH

Lower risk (better prognosis)	Parameter	Higher risk (worse prognosis)
no	Clinical evidence of RV failure	yes
gradual	Progression of symptoms	rapid
no	Syncope	yes
I, II	WHO-FC	III, IV
longer (>500 m)*	6MWT	shorter (<300 m)
peak oxygen consumption >15mL/min/kg	Cardio-pulmonary exercise testing	peak oxygen consumption <12mL/min/kg
normal or near normal	BNP plasma levels	very elevated
minimal RV dysfunction	Echocardiographic findings	pericardial effusion significant RV dysfunction
normal/near normal RAP and CI	Haemodynamics	high RAP >15mmHg, low CI <2.0 L/min/m ²

*depending on age

WHO-FC: WHO functional class I-IV, BNP: brain natriuretic peptide, RAP: right atrial pressure, CI: cardiac index, RV: right ventricle

Drugs	Tablets (mg)	Maximal dose (mg)
<i>Calcium channel blockers</i>		
Nifedipine	5,10 CR 30,60	120-240
Diltiazem	60, CR 90,120,240,300	240-720
Amlodipine	5,10	20

B2. Vasodilators

Treatment should be decided in specialized center with right heart catheterization facilities

Non vasoreactive patients in right heart catheterization and also patients not showing a sustained response in calcium channel blockers.

I. LOW RISK PATIENTS

Drug	Tablet (mg)	Dose
<i>Endothelin receptor antagonists (ERAs) (I-A)</i>		
Ambrisentan	5-10	x 1
Bosentan	62.5-125	x 2
<i>Phosphodiesterase type-5 inhibitors (PDE-5i) (I-A)</i>		
Sildenafil	20	x 3

II. HIGH RISK PATIENTS

Drug	Parenteral (ng/kg/min)	Inhaled (µg)	Oral (mg)
<i>Prostanoids (I-A)</i>			
Epoprostenol i.v.	20-40		
Treprostinil s.c.	20-80		
Iloprost		2.5-5 × 6-9 daily	
<i>Endothelin receptor antagonists (ERAs) (IIa-C)</i>			
Ambrisentan			5-10 × 1 daily
Bosentan			62.5-125 × 2 daily
<i>Phosphodiesterase type-5 inhibitors (PDE-5i) (IIa-C)</i>			
Sildenafil			20 × 3 daily

COMMENTS

- The optimal dosing of intravenous epoprostenol (epoprostenol i.v.) and subcutaneous treprostinil (treprostinil s.c.) varies between patients and should be individualized.
- Up-titration of sildenafil beyond 20 mg t.i.d. (up to 80 mg t.i.d.) is needed quite frequently in clinical practice. The adjustment of sildenafil dosing should be decided in specialized centers.
- Combination therapy may be considered in case of inadequate clinical response. This approach includes the simultaneous use of more than one PAH-specific class of drugs: prostanoids, endothelin receptors antagonists and phosphodiesterase type-5 inhibitors (IIa-B). The selection of co-administered medications, the optimal timing and the criteria for escalation of treatment should be decided from physicians with expertise and experience in centers specialized in the management of PAH patients.
- The guidelines do not recommend the use of PAH-specific drugs in patients with PH due to lung disease or left heart disease (III-C). Patients of this category demonstrating "out of proportion" PH should be referred in specialized centers and managed individually. Guidelines recommend the enrollment of these patients in clinical trials targeting PAH-specific drugs (IIa-C).
- PAH-specific drugs may be considered in selected patients with CTEPH such as patients not candidates for surgery or patients with residual PH after pulmonary endarterectomy (IIb-C). The management of these patients should be performed in centers specialized in the management of PAH patients

Classes of recommendations	Definition
I	Strong recommendation
II	Conflicting evidence about the efficacy
IIa	Evidence is in favour of usefulness/efficacy
IIb	Less well established efficacy of a given treatment
III	Treatment is not effective and in some cases may be harmful
Levels of evidence	Definition
A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses
B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies
C	Expert opinion and/or data derived from small studies, retrospective studies, registries

REFERENCES

- McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2006;114:1417-1431.
Review article discussing the pathobiology, classification, diagnosis and treatment of PAH. Presents the risk stratification of the disease based on variables with established prognostic importance.
- Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1 Suppl):S43-54.
Updated clinical classification of pulmonary hypertension adapted from the 4th World Symposium on PH (2008, Dana Point, California).
- Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30:2493-537.
Guidelines of the European Societies –Respiratory and Cardiology, for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Includes the recommended treatment algorithm.
- ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1573-619.
Guidelines of the American College of Cardiology/American Heart Association, for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Includes the recommended treatment algorithm.

Εμπειρική θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας

Ιωάννης Π. Κιουμής

Επίκουρος Καθηγητής
Πνευμονολογίας - Λοιμωξιολογίας
Μονάδα Αναπνευστικών Λοιμώξεων
Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ
Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

Η επιλογή των αντιμικροβιακών φαρμάκων για τη θεραπεία της πνευμονίας από την κοινότητα θα πρέπει να βασίζεται:

1. στη μικροβιολογία της νόσου
2. στο επίπεδο της μικροβιακής αντοχής στην κοινότητα
3. στη βαρύτητα της νόσου, όπως αντανακλάται το αναγκαίο επίπεδο αντιμετώπισής της
4. στους τροποποιητικούς παράγοντες του ξενιστή (συνοσηρότητες, μεταβολικές ανεπάρκειες, λήψη αντιβιοτικών κατά τους προηγούμενους 3 μήνες, κ.α.)

Στο κείμενο που ακολουθεί λαμβάνονται υπ' όψη:

5. Οι Κατευθυντήριες Οδηγίες (2007) που εξέδωσε το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων σε συνεργασία με την Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων, την Ελληνική Εταιρεία Χημειοθεραπείας και την Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία καθώς και τα Πρωτόκολλα Πράξεων και Φαρμάκων για που συνετάχθησαν (2011) για τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ)
6. Οι αντίστοιχες Οδηγίες (2011) που εκδόθηκαν από την Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρεία (ERS) και την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Μικροβιολογίας και Λοιμωδών Νοσημάτων (ESCMID)
7. Τις Εθνικές Κατευθυντήριες Οδηγίες για την θεραπευτική αντιμετώπιση της πνευμονίας της κοινότητας που εξέδωσαν από το 2005 και εντεύθεν οι εμπλεκόμενες Επιστημονικές Εταιρείες ή Ειδικές Ομάδες Εργασίας των ΗΠΑ, Μ. Βρετανία, Ολλανδία, Γερμανία, Δανία, Σουηδία, Ιαπωνία, Ν. Αφρική, Σαουδική Αραβία και Βραζιλία.
8. Σχολιαστικά άρθρα στις ανωτέρω Οδηγίες που εκφράζουν την άποψη ευρύτατα αναγνωρισμένων ειδικών επί του θέματος
9. Οι πλέον πρόσφατες θεραπευτικές εξελίξεις (Μάρτιος 2012) όπως αποτυπώνονται στις δημοσιεύσεις σε έγκριτα επιστημονικά περιοδικά (peer-reviewed)

Αλληλογραφία:

Ιωάννης Π. Κιουμής
Επίκουρος Καθηγητής Πνευμονολογίας - Λοιμωξιολογίας
Μονάδα Αναπνευστικών Λοιμώξεων
Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ
Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου»
Τηλ.: 231330 7974, Fax: 2310 358477
e-mail: kioum@med.auth.gr

Ισχύς των συστάσεων

Επίπεδο ισχύος	Προσδιορισμός
I	Η σύσταση ή θέση απαντάται στο σύνολο των εθνικών και διεθνών Οδηγιών
II	Η σύσταση ή θέση απαντάται στις περισσότερες εθνικές και διεθνείς Οδηγίες και στηρίζεται κυρίως σε βιβλιογραφικά δεδομένα μη τυχαιοποιημένων μεγάλων μελετών
III	Η σύσταση ή θέση απαντάται σε ορισμένες εθνικές οδηγίες και αντιστακτά την άποψη της συγγραφικής ομάδας ή βασίζεται σε βιβλιογραφικά στοιχεία μη συγκριτικού χαρακτήρα

Εισαγωγικές επισημάνσεις

- Σε πολύ μεγάλο αριθμό πνευμονιών ο αιτιολογικός παράγοντας παραμένει αδιευκρίνιστος (I)
- Το συχνότερο αίτιο είναι ο *S. pneumoniae* ακολουθούμενος από τον *H. influenzae* (I)
- Ο όρος «άτυπη πνευμονία» στερείται κλινικού περιεχομένου και είναι προτιμότερο να καταργηθεί (III)
- Δεν χρειάζεται μικροβιολογικός έλεγχος των ασθενών που θα αντιμετωπισθούν στο επίπεδο της πρωτοβάθμιας περίθαλψης (I)
- Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τη συγκριτική υπεροχή συγκεκριμένων αντιβιοτικών στις ήπιες πνευμονίες (I)
- Τα συστήματα αξιολόγησης της βαρύτητας PSI, CURB-65 και CRB-65 έχουν ισοδύναμη αξία. Το CURB-65 είναι πιο εύχρηστο αλλά κανένα δεν είναι χρήσιμο στην αναγνώριση της βαριάς πνευμονίας (I)
- Οι ασθενείς που χρειάζονται εισαγωγή στη ΜΕΘ μπορούν να αναγνωρισθούν ικανοποιητικά με τα κριτήρια των IDSA/ATS (II)

Βασικές πληροφορίες για την ορθή επιλογή των αντιμικροβιακών φαρμάκων σε περιβάλλον αυξημένης μικροβιακής αντοχής (II)

- Οι καρβαπενέμες είναι οι πλέον δραστικές β-λακτάμες κατά του ανθεκτικού στην πενικιλίνη *S. pneumoniae* (PRSP)
- Παρεντερική χορήγηση: οι δραστικότερες κεφαλοσπορίνες είναι η κεφοταξίμη, η κεφτριαξόνη και η κεφεπίμη
- ΑΑπό του στόματος χορήγηση: προτιμάται η αμοξικιλίνη και στη συνέχεια κεφδιτορένη, κεφουροξίμη, κεφπροζίλη
- Αν υπάρχει υποψία αντοχής στα μακρολίδια θα πρέπει να αποφεύγεται η εμπειρική μονοθεραπεία

- Στην Ευρώπη η αντοχή του *H. influenzae* στις β-λακτάμες φαίνεται να μειώνεται
- Η αντοχή του *S. pneumoniae* στις κινολόνες παραμένει πολύ χαμηλή, αλλά δεν είναι γνωστό το ποσοστό των στελεχών που διαθέτουν το 1^ο βήμα της μετάλλαξης αντοχής
- Η μοξιφλοξασίνη φαίνεται να είναι ασθενέστερος επιλογέας ανθεκτικών στελεχών του *S. pneumoniae*.

α. αντιμετώπιση εκτός νοσοκομείου Προηγουμένως υγιείς

Χωρίς προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο:

Αμινοπενικιλίνη¹ ± νεότερη μακρολίδη²

Προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο³:

Αμινοπενικιλίνη + νεότερη μακρολίδη
ή
«αναπνευστική» φθοριοκινολόνη⁴

Ασθενείς με συνοσηρότητα:

Χωρίς προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο:

β-λακτάμη⁵ + νεότερη μακρολίδη
ή
«αναπνευστική» φθοριοκινολόνη

Προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο:

β-λακτάμη + νεότερη μακρολίδη
ή
«αναπνευστική» φθοριοκινολόνη

¹Η αμοξικιλίνη προτιμάται σε από του στόματος θεραπεία. Η αμπικιλίνη έχει ισοδύναμη με την αμοξικιλίνη δραστηριότητα αλλά μόνο σε παρεντερική χορήγηση

²Κατά κύριο λόγο αζιθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη. Η κετολίδη τεληθρομυκίνη έχει ουσιαστικά αποσυρθεί λόγω του κινδύνου ηπατοτοξικότητας

³Η επιλογή του νέου αντιμικροβιακού θα πρέπει να αναζητείται εκτός της ομάδας που ανήκε το αντιμικροβιακό που χορηγήθηκε προηγουμένως

⁴Λεβοφλοξασίνη ή μοξιφλοξασίνη. Δεν συνιστάται η χορήγηση σιπροφλοξασίνης λόγω της οριακής της δραστηριότητας έναντι του *S. pneumoniae*

⁵Η β-λακτάμη μπορεί να είναι αμινοπενικιλίνη, αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ, κεφτριαξόνη, κεφποδοξίμη ή κεφουροξίμη.

β. αντιμετώπιση στο νοσοκομείο:**Μέτριας βαρύτητας πνευμονία (νοσηλεία σε κοινό θάλαμο)**

Πνευμονία από τους κοινούς αιτιολογικούς παράγοντες

αμινοπενικιλίνη με αναστολέα β-λακταμασών¹ + νεότερη μακρολίδη

ή
μη αντιψευδομοναδική κεφαλοσπορίνη 3^{ης} γενιάς² +
νεότερη μακρολίδη

ή
«αναπνευστική» φθοριοκινολόνη

Πνευμονία από εισρόφηση³

αμινοπενικιλίνη με αναστολέα β-λακταμασών

ή
κεφαλοσπορίνη 2^{ης} γενιάς⁴ + κλινδαμυκίνη

ή
κεφαλοσπορίνη 2^{ης} γενιάς + μετρονιδαζόλη

ή
μοξιφλοξασίνη

ή
καρβαπενέμη⁵

¹αμοξυκιλίνη/κλαβουλανικό οξύ ή αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη:
η θεραπεία προτιμάται -αρχικά- να είναι παρεντερική

²κεφοταξίμη ή κεφτριαξόνη

³η κλινική σπουδαιότητα των αναερόβιων μικροβίων στην
πνευμονία δεν έχει αποδειχθεί πειστικά, οπότε η υποχρεωτική
κάλυψή τους, αν και συνιστάται, έχει αμφίβολη σημασία

⁴συνήθως κεφουροξίμη

⁵επιφυλάσσονται για περιπτώσεις όπου η μικροβιακή αντοχή
είναι πιθανή. Η ιμιπενέμη και η μεροπενέμη έχουν δείξει σαφή
αποτελεσματικότητα. Η δοριπενέμη και η ερταπενέμη καλύπτουν
μεν το υπεύθυνο μικροβιακό φάσμα, αλλά η κλινική εμπειρία
από τη χρήση τους είναι σχετικά περιορισμένη

Βαριά πνευμονία (αντιμετώπιση στη ΜΕΘ)

ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου για πνευμονία από
P. aeruginosa

μη αντιψευδομοναδική β-λακτάμη¹ + νεότερη μακρο-
λίδη ή «αναπνευστική» φθοριοκινολόνη

ασθενείς με αλλεργία στην πενικιλίνη

«αναπνευστική» φθοριοκινολόνη + αζιτρονάμη

ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για πνευμονία από
P. aeruginosa

β-λακτάμη με αντιπνευμονιοκοκκική και αντιψευδο-
μοναδική δράση² + αντιψευδομοναδική φθοριοκινολόνη³
ή

β-λακτάμη με αντιπνευμονιοκοκκική και αντιψευδο-
μοναδική δράση + αμινογλυκοσίδη + νεότερη μακρολίδη

Ισχυρές ενδείξεις πνευμονίας από Gram αρνητικά βακτηρίδια,
συμπεριλαμβανομένης της *P. aeruginosa*

β-λακτάμη με αντιψευδομοναδική δράση^{3,4} + αμινο-
γλυκοσίδη + αντιψευδομοναδική φθοριοκινολόνη (III)

Όταν στους πιθανούς αιτιολογικούς παράγοντες περιλαμβά-

νεται ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *S. aureus* της κοινότητας
(CA-MRSA), στα ανωτέρω σχήματα προστίθεται βανκο-
μυκίνη ή τεϊκοπλανίνη ή λινεζολίδη. Μπορεί να χρησιμο-
ποιηθεί εναλλακτικά κλινδαμυκίνη, εάν διαπιστωθεί ότι
υπάρχει σχετική ευαισθησία του μικροβιακού στελέχους.
Επισημαίνεται ότι:

- η εμπειρική κάλυψη της πνευμονίας δεν περιλαμβάνει
συστηματικά τον CA-MRSA

- η κλινδαμυκίνη και η λινεζολίδη μειώνουν σημαντικά το
σχηματισμό της λευκοκτονίνης Pantone-Valentine, της
α-αιμολυσίνης και της τοξίνης I του συνδρόμου τοξικής
καταπληξίας (toxic shock syndrome)

¹κεφοταξίμη, κεφτριαξόνη, κεφδιτορένη, ερταπενέμη, αμπικιλίνη/
σουλμπακτάμη, αμοξυκιλίνη/κλαβουλανικό οξύ

²πιπερακιλίνη/ταζομπακτάμη, κεφεπίμη, ιμιπενέμη, μεροπενέμη,
δοριπενέμη. Η κεφταζιδίμη διαθέτει φτωχή δραστηριότητα έναντι
του *S. pneumoniae* και κατά συνέπεια, δεν συνιστάται

³σιπροφλοξασίνη. Σύμφωνα με ορισμένες βιβλιογραφικές
πηγές μπορεί να χορηγηθεί και η λεβοφλοξασίνη σε αυξημένη
δοσολογία

⁴ο συνδυασμός αυτός δεν θα πρέπει να αποτελεί θεραπευτική
επιλογή πρώτης γραμμής

Δοσολογία των συνηθέστερων αντιμικροβιακών φαρμάκων

Νεότερες μακρολίδες

αζιθρομυκίνη: 500mg × 1 IV για 5 ημέρες

κλαριθρομυκίνη: 500mg × 2 IV ή per os για 7-10 ημέρες

κλαριθρομυκίνη ER: 1000mg × 1 per os για 7-10 ημέρες

Αναπνευστικές φθοριοκινολόνες

λεβοφλοξασίνη: 750mg × 1 IV ή per os για 5-7 ημέρες ή

500mg × 1-2 IV ή per os για 7-14 ημέρες (Η δόση των

500 mg ημερησίως σύμφωνα με ορισμένες πρόσφατες
βιβλιογραφικές αναφορές θεωρείται επισφαλής. Η δόση
των 500 mg × 2 ενδεχομένως καλύπτει και τις περιπτώσεις
όπου η *P. aeruginosa* ενδέχεται να αποτελεί αιτιολογικό
παράγοντα) μοξιφλοξασίνη: 400mg × 1 IV ή per os για
10 ημέρες

Κινολόνες με αντιψευδομοναδική δράση

σιπροφλοξασίνη: 400mg × 3 IV ή 600mg × 2 IV για
7-14 ημέρες

λεβοφλοξασίνη: βλέπε ανωτέρω. Η κλινική δραστι-
κότητα της λεβοφλοξασίνης έναντι της *P. aeruginosa*
αμφισβητείται από ορισμένες μελέτες

Αμινοπενικιλίνες

αμοξυκιλίνη: 1gr × 3-4 IV or per os για 7-10 ημέρες

αμοξυκιλίνη/κλαβουλανικό: 2000/125mg (tablets SR) × 2 ή

1g (tablets 875/125mg) × 3 per os για 7-10 ημέρες

αμπικιλίνη: 1gr × 4 IV για 7-10 ημέρες

αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη: 3gr × 4 IV σε περιστατικά πνευμονίας από εισρόφηση. Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από διάφορους παράγοντες και δεν είναι σαφώς προσδιορισμένη.

Κεφαλοσπορίνες

κεφτριαξόνη: 1-2gr × 1 IV για 7-10 ημέρες

κεφοταξίμη: 2g × 4 IV για 7-10 ημέρες

κεφδιτορένη: 400mg × 2 per os (σε περιστατικά με θεραπεία κατ'οίκον) για 7-10 ημέρες

κεφουροξίμη: 1.5gr × 3 IV (νοσοκομειακή θεραπεία) ή 500mg × 3 per os (σε ελαφρότερες περιπτώσεις ή σε αποκλιμακούμενη θεραπεία) για 7-10 ημέρες

Λινκοσαμίδες

κλινδαμυκίνη: 600mg × 3 IV

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΕΙΣ

1. Η διάρκεια της θεραπείας γενικά δεν χρειάζεται να υπερβαίνει τις 7-8 ημέρες (I)
2. Η διάρκεια της θεραπείας της πνευμονίας από *Legionella pneumophila* θεωρείται ότι είναι 14 ημέρες (II), αν και διατυπώνονται αμφισβητήσεις
3. Η ανταπόκριση στη θεραπεία εκτιμάται μετά από 48-72 ώρες. Η αλλαγή επιβάλλεται στις 48 ώρες αν υπάρχει επιδείνωση της πνευμονίας ή στις 72 ώρες, αν υπάρχει κλινική στασιμότητα (II).
4. Η χορήγηση αποχρεμπτικών, βλεννολυτικών ή αντι-

βηχικών φαρμάκων δεν έχει αποδεδειγμένη αξία και μπορεί να αποβεί επιζήμια. Το ίδιο ισχύει για την κατάχρηση αντιπυρετικών σκευασμάτων (II)

5. Η συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών δεν συνιστάται (I).

Βασικές πληροφορίες για την προφύλαξη

- Οι από του στόματος εμβολιασμός κατά του *H. influenzae* και η χορήγηση άλλων συναφών μικροβιακών προϊόντων δεν έχουν επαρκή βιβλιογραφική στήριξη ως μέτρα πρόληψης της πνευμονίας (II)
- Η χορήγηση αντιβιοτικών για λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού (I) και η συστηματική φυσικοθεραπεία δεν προφυλάσσουν από την ανάπτυξη πνευμονίας (III)
- Η στοματική φροντίδα ασκεί προφυλακτική δράση (II)
- Υπάρχουν στοιχεία ότι οι στατίνες και οι αναστολείς του ACE έχουν προφυλακτική επίδραση
- Ο αντιγριπικός εμβολιασμός προφυλάσσει από την πνευμονία ανεξαρτήτως αιτιολογίας (I)
- Το 23-δύναμο πολυσακχαριδικό αντι-πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο πιθανά προφυλάσσει ικανοποιητικά από τις διηθητικές πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις (II)
- Δεν φαίνεται να είναι αποτελεσματικό στην πρόληψη της πνευμονίας (II)
- Αν και υπάρχουν ενθαρρυντικά πρώιμα στοιχεία, η αποτελεσματικότητα του 13-δύναμου αντι-πνευμονιοκοκκικού εμβολίου στους ενήλικες βρίσκεται υπό αξιολόγηση (δεν υπάρχει σαφής σύσταση)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Empiric antimicrobial treatment of community-acquired pneumonia

Ioannis P. Kioumis

Assistant Professor in Pneumology
Medicine and Infectious Diseases, Respiratory
Infection Unit, Department of Pneumology
Medicine, Aristotle University of Thessaloniki,
General Hospital "G. Papanikolaou",
Thessaloniki, Greece

INTRODUCTION

The selection of the proper antimicrobials for the treatment of community-acquired pneumonia (CAP) should be based on:

1. The microbiology of the disease
2. The level of microbial resistance in the community
3. The severity of the disease, as it is determined by the required level of care
4. The presence of host's modifying factors (e.g. comorbidities, metabolic insufficiencies, antibiotic treatment within the previous 3 months)

The suggested guidelines take in account the following published bibliography:

1. The existing Greek guidelines published in 2007 by the National Center for Disease Prevention and Control in cooperation with the Hellenic Society for Infectious Diseases, the Hellenic Society for Chemotherapy, and the Hellenic Thoracic Society, along with the Protocols for Medical Practices and Therapies recently published (2011) by the National Organization for Medicines.
2. The consensus guidelines published in 2011 by the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)
3. The national guidelines on the management of CAP published from 2005 and later by the relevant scientific societies or Working Groups of Experts in USA, G. Britain, Holland, Germany, Denmark, Sweden, Japan, S. Africa, Brazil and Saudi Arabia
4. Commending articles to the above mentioned guidelines, written by highly appreciated experts

The most recently published (March 2012) studies in peer-reviewed journals, providing new substantial evidence in therapeutic issues.

Correspondence to:

Ioannis P. Kioumis
Department of Pneumology Medicine, Aristotle
University of Thessaloniki, General Hospital
"G. Papanikolaou"
Tel.: 2313 307974
Fax: 2310 358477
E-mail: kioum@med.auth.gr

Strength of evidence

Evidence level	Definition
I (high)	Recommendation or statement included in all national and international guidelines
II (moderate)	Recommendation or statement included in the majority of national and international guidelines and is based on evidence provided by large non-randomized trials
III (low)	Recommendation or statement included in some national guidelines and either reflects the opinion of authors or is based on evidence from non-comparative studies

Introductory key-points

- In the vast majority of CAP cases the etiology remains unidentified (I)
- The most common pathogen is *S. pneumoniae*, followed by *H. influenzae* (I)
- The term "atypical pneumonia" devoid of clinical meaning and therefore should be abandoned (III)
- For ambulatory patients, microbiological investigation is unnecessary (I)
- There is not adequate data from comparative trials suggesting superiority of any particular antibiotic or group of antimicrobials for cases of mild CAP (I)
- The severity-of-illness scores PSI, CURB-65 and CRB-65 appear to be of equal value. CURB-65 is more handy but none of them is particularly efficient to identify severe pneumonia (I)
- Patients requiring ICU admission could be adequately identified by the IDSA/ATS criteria (II)

Fundamental information for the selection of the appropriate antimicrobials in regions of high microbial resistance (II)

- Carbapenems are the most potent agents against penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP)
- The most potent cephalosporins for parenteral administration are cefotaxime, ceftriaxone and cefepime
- The most appropriate agent for oral administration is amoxicillin, followed by cefditoren, cefuroxime and cefprozil
- If there is increased probability for macrolide resistance, empiric monotherapy with such agents should be avoided
- In Europe, recent data suggest that resistance of *H. influenzae* to β -lactams is decreasing
- Resistance of *S. pneumoniae* to quinolones remains

very low, but the percentage of the strains that bear the first step of resistance mutation is unknown

- Moxifloxacin appears to be a relatively weaker selector of resistant strains of *S. pneumoniae*

a. Outpatient treatment Previously healthy patients

No antibiotic therapy in previous 3 months
aminopenicillin¹ $\pm$ newer macrolide²

*Antibiotic therapy in previous 3 months*³:
aminopenicillin + newer macrolide
or
"respiratory" fluoroquinolone⁴

Patients with comorbidities

No antibiotic therapy in previous 3 months
 β -lactam⁵ + newer macrolide
or
"respiratory" fluoroquinolone

Antibiotic therapy in previous 3 months
 β -lactam + newer macrolide
or
"respiratory" fluoroquinolone

¹Amoxicillin is preferable for per os therapy. Ampicillin is equipotent but only for parenteral use

²Mainly clarithromycin or azithromycin. The ketolide telithromycin is essentially withdrawn due to the increased risk for hepatotoxicity

³The selection of a new antibiotic should be aside of the group of antimicrobials where the previously administered agent belongs

⁴Levofloxacin or moxifloxacin. Ciprofloxacin is not recommended due to its marginal activity against *S. pneumoniae*

⁵ β -lactam could be selected among aminopenicillins, amoxicillin/clavulanic acid, ceftriaxone, cefpodoxime, or cefuroxime

b. Inpatient treatment Pneumonia of moderate severity (non-ICU setting)

CAP caused by the common microbial agents
aminopenicillin plus β -lactamase inhibitor¹ + newer macrolide
or
non-antipseudomonal 3rd generation cephalosporin² + newer macrolide
or
"respiratory" fluoroquinolone

*Aspiration pneumonia*³
aminopenicillin plus β -lactamase inhibitor
or
2nd generation cephalosporin⁴ + clindamycin

or
 2nd generation cephalosporin + metronidazole
 or
 moxifloxacin (II)
 or
 carbapenem⁵

¹amoxicillin/clavulanic acid or ampicillin/sulbactam. Initial therapy should be parenteral

²cefotaxime or ceftriaxone

³in aspiration pneumonia, the clinical significance of anaerobic microbial flora is unclear and therefore their obligatory coverage although is generally recommended, remains a controversial issue

⁴usually cefuroxime

⁵they are reserved for cases where microbial resistance is very possible. Imipenem and meropenem have shown clear efficacy. Doripenem and ertapenem cover an equally broad microbial spectrum but the clinical experience of their use is limited

Severe pneumonia (ICU setting)

Patients without risk factors for P. aeruginosa infection

Non-antipseudomonal β -lactam¹ + newer macrolide or "respiratory" fluoroquinolone

Patients with penicillin allergy

"respiratory" fluoroquinolone + aztreonam

Patients with risk factors for P. aeruginosa infection

β -lactam with antipneumococcal and antipseudomonal activity² + antipseudomonal fluoroquinolone³

β -lactam with antipneumococcal and antipseudomonal activity + aminoglycoside + newer macrolide

High possibility for involvement of Gram-negative bacteria, including P. aeruginosa

β -lactam with antipseudomonal activity^{3,4} + aminoglycoside + antipseudomonal fluoroquinolone (III)

When community-acquired *S. aureus* (CA-MRSA) is considered as a possible causative agent, the above empirical regimens should be supplemented with vancomycin, teicoplanin or linezolid. Alternatively, clindamycin could be an option, once sensitivity is documented. It has to be clear that:

- Systematic empiric coverage of CA-MRSA is not justified

- Clindamycin and linezolid significantly reduce the production of Panton-Valentine leucocidin, α -hemolysin and toxin I of toxic shock syndrome

¹cefotaxime, ceftriaxone, cefditoren, ertapenem, ampicillin/sulbactam, amoxicillin/clavulanic acid

²piperacillin/tazobactam, cefepime, imipenem, meropenem, doripenem. Ceftazidime bears weak activity against *S. pneumoniae* and, therefore, is not indicated

³ciprofloxacin. According to a number of references, levofloxacin could also be an appropriate choice, but it should be administered at an increased dosage

⁴this combination should not be used as a first line treatment

Proposed dosage of the most common antimicrobial agents

Newer macrolides

Azithromycin: 500mg $\times$ 1 IV for 5 days

Clarithromycin: 500mg $\times$ 2 IV or per os for 7-10 days

Clarithromycin ER: 1000mg $\times$ 1 per os for 7-10 days

Respiratory fluoroquinolones

Levofloxacin: 750mg $\times$ 1 IV or per os for 5-7 days, or

500mg $\times$ 2 IV or per os for 7-14 days (high IV dosage is reserved for cases where *P. aeruginosa* involvement is documented or could not be excluded)

Antipseudomonal fluoroquinolones

Ciprofloxacin: 400mg $\times$ 3 or 600mg $\times$ 2 IV for 7-14 days

Levofloxacin: see above. Levofloxacin's clinical efficacy against *P. aeruginosa* is debated by certain publications

Aminopenicillins

Amoxicillin: 1gr $\times$ 3-4 IV or per os for 7-10 days

Amoxicillin/clavulanic acid: 2000/125mg (tablets SR) $\times$ 2 or

1gr (tablets 875/125mg $\times$ 3 per os for 7-10 days

Ampicillin: 1gr $\times$ 4 IV for 7-10 days

Ampicillin/ sulbactam: 3gr $\times$ 4 for aspiration pneumonia. Duration of therapy depends on a variety of factors and is not clearly defined

Cephalosporins

Ceftriaxone: 1-2gr $\times$ 1 IV for 7-10 days

Cefotaxime: 2gr $\times$ 4 IV for 7-10 days

Cefditoren: 400mg $\times$ 2 per os (for ambulatory patients) for 7-10 days

Cefuroxime: 1.5gr $\times$ 3 IV (inpatients) or 500mg $\times$ 3 per os (mild cases or de-escalating therapy) for 7-10 days

Lincosamides

Clindamycin: 600mg $\times$ 3 IV (usually for aspiration pneumonia-see above)

Key-points

- In general, duration of therapy does not need to exceed 7-8 days (I)
- Pneumonia due to *Legionella pneumophila* probably

requires a 14 days treatment (II). This fact is recently challenged

- Response to therapy is evaluated after 48-72 hours. Antibiotic change is recommended after 48 hours if pneumonia is deteriorating, or after 72 hours if there is no clinical improvement (II)
- The administration of antitussives, mucolytics or expectorants devoid clinical value and could be hazardous. Overuse of antipyretics could be also harmful (II)
- Systematic administration of corticosteroids is not recommended (I)

Prophylaxis

- Per os immunization against *H. influenzae* and the oral administration of microbial products lack of adequate evidence (II)
- The administration of antibiotics for a viral upper respiratory tract infection (I) and systematic physiotherapy (III) do not confer prophylaxis against pneumonia
- Meticulous oral hygiene is an essential prophylactic measure (II)
- There is recent evidence that statins and ACE inhibitors could act prophylactically (II)
- Influenza vaccination prevents from pneumonia, no matter what the etiology is (I)
- 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine offers substantial prophylaxis against invasive pneumococcal infections (II)
- This vaccine is probably inefficient to prevent pneumonia (II)
- Clinical efficacy of the 13-valent conjugated polysaccharide vaccine in adults, although promising, is still under investigation (no clear recommendation can be made)

REFERENCES

1. Wiersinga WJ, Bonten MJ, Boersma WG, et al. SWAB/NVALT (Dutch Working Party on Antibiotic Policy and Dutch Association of Chest Physicians) guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Neth J Med* 2012;70:90-101.
2. Miyashita N. Guidelines on the management of community-acquired pneumonia. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 2011;100:3490-6.
3. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, et al. Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(Suppl 6):E1-59
4. Höffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, et al. Paul-Ehrlich-Society of Chemotherapy. Guidelines of the Paul-Ehrlich-Society of Chemotherapy, the German Respiratory Diseases Society, the German Infectious Diseases Society and of the Competence Network CAPNETZ for the Management of Lower Respiratory Tract Infections and Community-acquired Pneumonia. *Pneumologie* 2010; 64:149-54.
5. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009;64(Suppl 3):iii1-55.
6. Corrêa Rde A, Lundgren FL, Pereira-Silva JL, et al. Brazilian guidelines for community-acquired pneumonia in immunocompetent adults - 2009. *J Bras Pneumol* 2009;35:574-601.
7. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl 2):S27-72
8. Working Group of the South African Thoracic Society. Management of community-acquired pneumonia in adults. *S Afr Med J* 2007;97(12 Pt 2):1296-306.
9. Miyashita N, Matsushima T, Oka M, Japanese Respiratory Society. The JRS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: an update and new recommendations. *Intern Med* 2006; 45:419-28.
10. Memish ZA, Arabi YM, Ahmed QA, Shibl AM, Niederman MS; GCC CAP Working Group. Executive summary of the Gulf Cooperation Council practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia. *J Chemother* 2007; 19(Suppl 1):7-11.
11. Hedlund J, Strålin K, Örtqvist A, Holmberg H; Community-Acquired Pneumonia Working Group of the Swedish Society of Infectious Diseases. Swedish guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Scand J Infect Dis* 2005;37:791-805
12. Schouten JA, Prins JM, Bonten MJ, et al. Revised SWAB guidelines for antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia. *Netherlands J Med* 2005; 63:323-335.

Μη Επεμβατικός Αερισμός Θετικής Πίεσης στη Σοβαρή Οξεία Αναπνευστική Ανεπάρκεια

Ιωάννης Πνευματικός¹
Δημήτριος Γεωργόπουλος²
Νικόλαος Γαλάνης³
Γεώργιος Νάκος⁴
Βασίλειος Παπαϊωάννου⁵

¹Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας ΔΠΘ
²Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας
Πανεπιστημίου Κρήτης
³Πρώην Διευθυντής Α Πνευμονολογικής
Κλινικής Νοσοκομείου «Γ Παπανικολάου»
Θεσσαλονίκης
⁴Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
⁵Επίκουρος Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας
ΔΠΘ

Αλληλογραφία:
Ιωάννης Πνευματικός
Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
ipneumat@med.duth.gr

Α. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία 20 χρόνια, ο μη επεμβατικός αερισμός με θετική πίεση (Noninvasive Positive Pressure Ventilation, NPPV) έχει αποτελέσει μια σημαντική εναλλακτική μέθοδο έναντι της διασωλήνωσης της τραχείας για ασθενείς με σοβαρή οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια.

Β. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Στην Ευρώπη, η χρήση NPPV εκτιμάται στο 35% των μηχανικά αεριζόμενων ασθενών στις ΜΕΘ, ενώ στις Αναπνευστικές Μονάδες και τα ΤΕΠ ανέρχεται στο ~60%. Γενικά, η χρήση του NPPV ποικίλει από χώρα σε χώρα και εξαρτάται από την εκπαίδευση, την εμπειρία, την τεχνική και την οικονομική υποστήριξη.

Γ. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Σοβαρή υποξυγοναιμία ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$)
- Αρχόμενη αναπνευστική οξέωση $\text{PaO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ $\text{pH} < 7.35$
- Σοβαρή δύσπνοια με χρήση επικουρικών μυών
- Ταχύπνοια ($> 24/\text{min}$)

Δ. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ (ΕΠΙΒΑΛΛΕΤΑΙ Η ΔΙΑΣΩΛΗΝΩΣΗ ΤΗΣ ΤΡΑΧΕΙΑΣ)

- Διανοητική σύγχυση
- Αναπνευστικό arrest
- Αιμοδυναμική αστάθεια ή shock
- Υπερβολικές βρογχικές εκκρίσεις
- Βλάβες προσώπου που εμποδίζουν την καλή εφαρμογή της μάσκας.

Ε. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

1. Σοβαρή παρόξυνση ΧΑΠ ($\text{pH} < 7.35$ και υπερκαπνία)

- Συνιστάται η προσθήκη NPPV, επιπλέον της συμβατικής αγωγής.
Βαθμός σύστασης 1Α
- Δεν συνιστάται η προσθήκη CPAP επιπλέον της συμβατικής αγωγής.
Μη επαρκής τεκμηρίωση

- Δεν συνιστάται η προσθήκη NPPV ή CPAP όταν υπάρχουν ενδείξεις για διασωλήνωση και εφαρμογή CMV.
Μη επαρκής τεκμηρίωση

2. Καρδιογενές πνευμονικό οίδημα

- Συνιστάται η εφαρμογή NPPV ή CPAP εκτός περιπτώσεων shock ή οξέος στεφανιαίου συνδρόμου που απαιτεί άμεση επαναγγείωση.
Βαθμός σύστασης 1Α

3. Ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια

- Συνιστάται η εφαρμογή NPPV επιπλέον της συμβατικής αγωγής.
Βαθμός σύστασης 2Β.
- Δεν συνιστάται η προσθήκη CPAP επιπλέον της συμβατικής αγωγής.
- *Μη επαρκής τεκμηρίωση*

4. Διασωληνωμένοι ασθενείς

4.1 Υποβοήθηση για ταχύτερη αποδέσμευση από τον CMV

- Προτείνεται η εφαρμογή NPPV, ως υποβοηθητικού μέσου, **μόνο σε ασθενείς με COPD** και σε ΜΕΘ που διαθέτουν την ανάλογη εμπειρία.
Βαθμός σύστασης 2Β.
- Δεν συνιστάται η εφαρμογή CPAP, ως υποβοηθητικού μέσου, για την ταχύτερη αποδέσμευση από τον CMV.
Μη επαρκής τεκμηρίωση

4.2 Μετάβαση στην αυτόματη αναπνοή μετά από προγραμματισμένη αποσωλήνωση

- Προτείνεται η εφαρμογή NPPV, **σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για επιδείνωση της ΟΑΑ** αλλά μόνο σε ΜΕΘ που διαθέτουν την ανάλογη εμπειρία.
Βαθμός σύστασης 2Β.
- Δεν προτείνεται η εφαρμογή NPPV, σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου για επιδείνωση της ΟΑΑ.
Βαθμός σύστασης 2C.
- Δεν συνιστάται η εφαρμογή CPAP, σε ασθενείς μετά από προγραμματισμένη αποσωλήνωση.
Μη επαρκής τεκμηρίωση

4.3 Υποστήριξη ΟΑΑ μετά από αποσωλήνωση

- Δεν προτείνεται, ως ρουτίνα, η εφαρμογή NPPV σε ασθενείς χωρίς COPD που εμφανίζουν ΟΑΑ μετά από αποσωλήνωση.
Βαθμός σύστασης 2C.
- Δεν συνιστάται η εφαρμογή NPPV σε ασθενείς με

COPD που εμφανίζουν ΟΑΑ μετά από αποσωλήνωση.
Μη επαρκής τεκμηρίωση

- Δεν συνιστάται η εφαρμογή CPAP σε ασθενείς που εμφανίζουν ΟΑΑ μετά από αποσωλήνωση.
Μη επαρκής τεκμηρίωση

5. Παρόξυνση βρογχικού άσθματος

- Δεν συνιστάται η εφαρμογή NPPV ή CPAP.
Μη επαρκής τεκμηρίωση

6. Σοβαρή πνευμονία της κοινότητας (Severe Community Acquired Pneumonia, CAP)

- Δεν συνιστάται η εφαρμογή NPPV ή CPAP.
Μη επαρκής τεκμηρίωση

7. Οξεία πνευμονική βλάβη (Acute Lung Injury, ALI)

- Δεν συνιστάται η εφαρμογή NPPV ή CPAP.
Μη επαρκής τεκμηρίωση

8. Μετεγχειρητική αναπνευστική ανεπάρκεια

- Προτείνεται η εφαρμογή της CPAP μετά από χειρουργικές επεμβάσεις στην κοιλία.
Βαθμός σύστασης 2C.
- Προτείνεται η εφαρμογή της CPAP μετά από πνευμονεκτομή.
Βαθμός σύστασης 2C.

ΣΤ. ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΧΡΗΣΗ NPPV

1. Τύπος μάσκας

- Προτείνεται η χρήση στοματορρινικής αντί της ρινικής.
Βαθμός σύστασης 2C.
- Δεν συνιστάται, ως υπερέχουσα η μία έναντι της άλλης, η ολοπροσωπική ή η στοματορρινική, αντίστοιχα.
Μη επαρκής τεκμηρίωση

2. Τύπος αερισμού

- Δεν συνιστάται, ως υπερέχων τύπος αερισμού, ο αναλογικός υποβοηθούμενος αερισμός (Proportional Assist Ventilation, PPV) έναντι του αερισμού με υποστήριξη πίεσης (Pressure Support Ventilation, PSV), και το αντίστροφο.
Μη επαρκής τεκμηρίωση

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure

Ioannis Pneumatikos¹
Dimitrios Georgopoulos²
Nikolaos Galanis³
Georgios Nakos⁴
Vasilios Papaioannou⁵

¹Professor in Critical Care Medicine,
Democritus University of Thrace, Greece

²Professor in Critical Care Medicine, University
of Crete, Greece

³Former Director of 1st Department of
Pneumology Medicine, General Hospital
“G. Papanikolaou”, Thessaloniki, Greece

⁴Professor in Critical Care Medicine, University
of Ioannina, Greece

⁵Associate Professor in Critical Care Medicine,
Democritus University of Thrace, Greece

A. INTRODUCTION

During the last twenty years, non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) has been established as a significant alternative to endotracheal intubation in patients with severe acute respiratory failure.

B. EPIDEMIOLOGY

Across Europe, NPPV is applied to 35% of mechanically ventilated patients in the Intensive Care Units (ICU), and 60% of patients being treated in respiratory care units and Emergency rooms (ER). In general, use of NPPV varies between countries and depends on different levels of education, experience and both technical and financial support.

C. INDICATIONS

- Severe hypoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$)
- Acute respiratory acidosis ($\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg $\text{pH} < 7.35$)
- Severe dyspnoea involving use of accessory respiratory muscles
- Tachypnea (> 24 breaths /min)

D. CONTRADICTIONS (NEED FOR ENDOTRACHEAL INTUBATION)

- Confusion-agitation
- Respiratory arrest
- Hemodynamic compromise or shock
- Excessive bronchial secretions
- Face abnormalities limiting appropriate face mask application

E. CLINICAL USE

1. Severe COPD exacerbation ($\text{pH} < 7.35$ and hypercapnia)

- Except for conventional treatment, application of NPPV is indicated.
Grade of recommendation 1A.
- Use of CPAP is not recommended, as an adjuvant to conventional treatment.

Correspondence to:

Ioannis Pneumatikos
Democritus University of Thrace
e-mail: ipneumat@med.duth.gr

Lack of evidence.

- Application of NPPV and/or CPAP is not recommended, in cases with indicated use of endotracheal intubation and controlled mechanical ventilation (CMV).

Lack of evidence.

2. Cardiogenic pulmonary edema

- Application of NPPV and/or CPAP is recommended except for cases with shock or acute coronary syndromes requiring urgent surgical intervention.

Grade of recommendation 1A.

3. Immunocompromised patients with acute respiratory failure

- NPPV application is recommended in addition to conventional treatment.

Grade of recommendation 2B.

- Application of CPAP is not recommended as an adjunct to conventional treatment.

Lack of evidence.

4. Intubated patients

4.1 Assistance for faster liberation from mechanical ventilation

- Application of NPPV is recommended as a supportive measure only in COPD patients, being treated in an ICU with appropriate experience.

Grade of recommendation 2B.

- CPAP is not recommended for faster weaning from CMV.

Lack of evidence.

4.2 Switching to spontaneous ventilation after programmed extubation

- NPPV application is recommended in high risk patients for deterioration of acute respiratory failure, but only in those being treated in an ICU with appropriate experience.

Grade of recommendation 2B.

- NPPV is not recommended in patients with low risk of respiratory failure.

Grade of recommendation 2C.

4.3 Support of post-extubation respiratory failure

- Use of NPPV is not recommended as a routine therapy in non COPD patients developing post-extubation acute respiratory failure.

Grade of recommendation 2C.

- Use of NPPV is not recommended in COPD patients developing post-extubation acute respiratory failure.

Lack of evidence.

- Use of CPAP is not recommended in patients developing post-extubation acute respiratory failure.

Lack of evidence.

5. Bronchial asthma exacerbation

- Use of NPPV and/or CPAP is not indicated.

Lack of evidence.

6. Severe Community acquired pneumonia-CAP

- Use of NPPV and/or CPAP is not indicated.

Lack of evidence.

7. Acute Lung Injury (ALI)

- Use of NPPV and/or CPAP is not indicated.

Lack of evidence.

8. Postoperative respiratory failure

- CPAP application is recommended in patients undergoing abdominal surgery.

Grade of recommendation 2C.

- CPAP application is recommended in patients undergoing thoracic surgery with pneumonectomy.

Grade of recommendation 2C.

F. OPTIMUM USE OF NPPV

1. Type of mask

- Instead of nasal, an oral-nasal mask is recommended.

Grade of recommendation 2C.

- Full-face and oral-nasal masks are equally indicated.

Lack of evidence.

2. Ventilatory mode

- Proportional-assist ventilation (PAV) and Pressure support ventilation (PSV) are equally indicated.

Lack of evidence.

REFERENCES

1. Crimi C, Noto A, Princi P, et al. A European survey of noninvasive ventilation practices. *Eur Respir J* 2010; 36:362–336.
2. Keenan SP, Sinuff T, Burns KE, et al. Clinical practice guide-

lines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting; Canadian Critical Care Trials Group/Canadian Critical Care Society Noninvasive Ventilation Guidelines Group. CMAJ 2011;183(3):E195-214. Epub 2011 Feb 14.

3. Nava S, Hill N Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. Lancet 2009; 374:250-259.
4. Ambrosino N, Vagheggini G. Noninvasive positive pressure ventilation in the acute care setting: where are we? Eur Respir J 2008; 31:874-886.

Αντιμετώπιση καρκίνου του πνεύμονα

Αγγελική Ράπτη¹,
Θεοδώρα Κερενίδη²,
Κωνσταντίνος Ζαρογουλίδης³

¹8^η Πνευμονολογική Κλινική, Νοσοκομείο
Σωτηρία, Αθήνα

²Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Λάρισα,

³Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική
ΑΠΘ, Γ.Ν. Παπανικολάου, Θεσσαλονίκη

Α. ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ (ΜΜΚΠ) ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΡΩΙΜΟΥ ΜΜΚΠ ΣΤΑΔΙΟΥ Ι-ΙΙΙΑ

Γενικές πληροφορίες ΜΜΚΠ

Στο 80% των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα διαγιγνώσκεται μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ). Κύριοι τύποι του είναι το αδενοκαρκίνωμα, συμπεριλαμβανομένου του ΒΑC (βρογχοκυψελιδικό), με ποσοστό 32-40%, το πλακώδες με ποσοστό 25-30% και το μεγαλοκυτταρικό με 8-16%.

Μέχρι πρόσφατα οι οδηγίες για την αντιμετώπιση του ΜΜΚΠ αποτελούσαν γκρίζα ζώνη. Τώρα πλέον υπάρχει μια παγκόσμια πρωτοβουλία με στόχο τη χορήγηση εξατομικευμένης αντιμετώπισης σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά των ασθενών, όπως η έκταση της νόσου και η ύπαρξη ενός αριθμού προγνωστικών και προβλεπτικών παραγόντων.

Χειρουργική εξαίρεση vs άλλες τεχνικές θεραπείας

Σύσταση 1

Αξιολόγηση μικρών τυχαιοποιημένων μελετών δεν συστήνουν τη χρήση προεγχειρητικής ή μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας στο στάδιο Ι του ΜΜΚΠ [(στάδιο Ια: επίπεδο αξιοπιστίας Ι, βαθμός σύστασης Α), (στάδιο Ιβ: επίπεδο αξιοπιστίας Ι, βαθμός σύστασης Β)]. Η χρήση μετεγχειρητικής ακτινοβολίας βιβλιογραφικά υποστηρίζεται μόνο στην περίπτωση που τα παθολογοανατομικά όρια εκτομής του όγκου είναι θετικά.

Σύσταση 2

Όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ριζική εκτομή όγκου σταδίου Ια και Ιβ, θα πρέπει να υποβάλλονται και σε συστηματική διεγχειρητική εκτίμηση των μεσοθωρακικών λεμφαδένων για ακριβή παθολογοανατομική εκτίμηση του σταδίου [επίπεδο αξιοπιστίας Ι, βαθμός σύστασης Β].

Σύσταση 3

Δε συστήνεται η εξαίρεση πνευμονικής έκτασης μικρότερης του ενός λοβού [Ι, Α].

Σύσταση 4

Σε περίπτωση που η βιολογική κατάσταση του αρρώστου (βαριά ανα-

Αλληλογραφία:

Κωνσταντίνος Ζαρογουλίδης
Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ,
Γ.Ν. Παπανικολάου, Θεσσαλονίκη
e-mail: zarog@med.auth.gr

πνευστική πάθηση, άλλες συνυπάρχουσες παθήσεις) δεν επιτρέπει την εξαίρεση ανατομικής μονάδας (λοβός), συστήνεται μικρότερης εκτάσεως χειρουργική επέμβαση (π.χ. σφηνοειδής εκτομή, τμηματεκτομή) [I, B].

Σύσταση 5

Ασθενείς σταδίου I ΜΜΚΠ, οι οποίοι θεωρούνται υποψήφιοι για λοβεκτομή ή τμηματεκτομή, η αφαίρεση του όγκου με VATS, είναι αποδεκτή τεχνική σε σύγκριση με την ανοιχτή θωρακοτομή [I, B].

Επικουρική Μετεγχειρητική Θεραπεία

1. Ακτινοθεραπεία: Μειώνει τοπικά την υποτροπή αλλά δεν προσφέρει βελτίωση στην επιβίωση
2. Χημειοθεραπεία: Προσφέρει μέτριο βιολογικό αποτέλεσμα. Αυξάνει την 5ετή επιβίωση 4,1%.
3. Η προσθήκη ακτινοθεραπείας στη χημειοθεραπεία μετά την εγχείρηση, δεν φάνηκε να αυξάνει την επιβίωση σε τυχαιοποιημένες μελέτες.

Σύσταση 6

Ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε ριζική εκτομή όγκου σταδίου II με N1 λεμφαδενικές μεταστάσεις [στάδιο II (N1) ΜΜΚΠ], δε συνιστάται η χορήγηση μετεγχειρητικής ακτινοβολίας με σκοπό τη βελτίωση της επιβίωσης [I, B].

Σύσταση 7

Σε ασθενείς με ριζική χειρουργική εξαίρεση όγκου σταδίου II ΜΜΚΠ και καλή φυσική κατάσταση, συστήνεται η χορήγηση μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα [I, A].

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΑΔΙΟΥ IIIA

Σύσταση 8

Στις μετεγχειρητικές μονήρεις οζιδιακές μεταστάσεις συστήνεται μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία, η οποία μπορεί να ελαττώσει την τοπική υποτροπή χωρίς να αυξήσει την επιβίωση [III, A 1].

Σύσταση 9

Η διεγχειρητική ανεύρεση μίας ζώνης διηθημένων λεμφαδένων αντιμετωπίζεται είτε με μετεγχειρητική

ακτινοθεραπεία για τοπική ελάττωση της υποτροπής, είτε μόνο με μετεγχειρητική χημειοθεραπεία, όπως συστήνεται από κλινικές δοκιμές είτε με συνδυασμό των προαναφερθέντων [III, A 2].

Σύσταση 10

Δε συστήνεται μόνο ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με καλή φυσική κατάσταση, οι οποίοι νοσούν από στάδιο IIIA ΜΜΚΠ με διογκωμένους λεμφαδένες N2 [I, A].

Σύσταση 11

Σε ασθενείς με χειρουργημένο ΜΜΚΠ, οι οποίοι παρουσίασαν διεγχειρητικά N2 νόσο (IIIA₁₋₂), η επικουρική (adjuvant) μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία θα πρέπει να χορηγείται μετά τη συμπληρωματική Χ/Θ, ώστε να μειωθεί το ποσοστό τοπικής υποτροπής [II, C].

Σύσταση 12

Σε ασθενείς με ΜΜΚΠ με προεγχειρητικά (CT) αναγνωρισθείσα N2 νόσο (IIIA₃), η προεγχειρητική Χ/Θ ή ακτινοθεραπεία ακολουθούμενη από χειρουργική εξαίρεση του όγκου δε συνιστάται εκτός από την περίπτωση κλινικής μελέτης [I, C].

Σύσταση 13

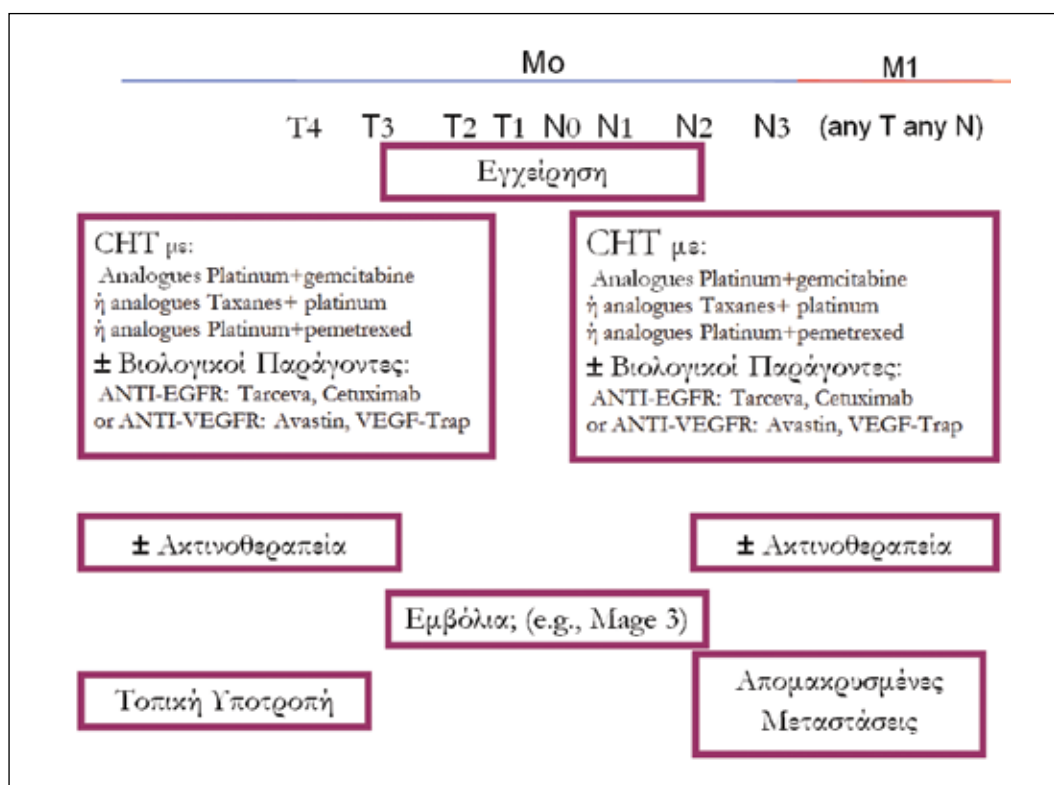
Όσον αφορά τις μεσοθωρακικές μεταστάσεις που είναι επιβεβαιωμένες προεγχειρητικά (δυσνητικά εγχειρήσιμη N2 νόσος), η αντιμετώπισή τους μετεγχειρητικά με περισσότερους από έναν τρόπους θεραπείας (Χ/Θ+ακτινοθεραπεία, Χ/Θ+ ακτινοθεραπεία+βιολογικοί παράγοντες) υπερτερεί της χειρουργικής εξαίρεσης μόνο για το IIIA στάδιο. Είναι δυνατό να προηγηθεί και προεγχειρητική θεραπεία [III, A 3].

Σύσταση 14

Σε ΜΜΚΠ ασθενείς με προεγχειρητικά αναγνωρισθείσα N2 νόσο (IIIA₃), οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε μερική εκτομή υπολειπόμενη νόσος, συστήνεται μετεγχειρητική Χ/Θ με βάση την πλατίνα και ακτινοθεραπεία [I, C].

Σύσταση 15

Συστήνεται διεγχειρητική συστηματική δειγματοληψία λεμφαδένων σε κάθε περίπτωση χειρουργικής επέμβασης [I, A].



ΕΙΚΟΝΑ 1. Αλγόριθμος αντιμετώπισης Μη Μικροκυταρικού Καρκίνου του Πνεύμονα
(T: έκταση όγκου, N: λεμφαδένες, M: μεταστάσεις)

Προεγχειρητική Θεραπεία (Induction Chemotherapy)

Θεωρία	Πραγματικότητα
Μειώνονται οι μικρομεταστάσεις	άγνωστο
Βελτίωση σταδίου (downstaging)	50%
Αυξάνεται η αποδοχή του ασθενούς	+++
Αυξάνεται ο ρυθμός υποτροπής	±
Αυξάνεται η νοσηρότητα/θνησιμότητα	±
Αυξάνεται η επιβίωση	±

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΥ ΜΜΚΠ

Θεραπεία τοπικά εκτεταμένου (σταδίου IIIb) ΜΜΚΠ

Η χειρουργική αντιμετώπιση ενδείκνυται μόνο σε ελάχιστες πολύ προσεκτικά επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών σταδίου T4N0-1M0. Για τους υπόλοιπους ασθενείς σταδίου IIIb (ανεγχείρητου) που είναι σε καλή γενική κατάσταση (performance status 0-1), και χωρίς απώλεια βάρους η σύγχρονη χημειο-ακτινοθεραπεία αποτελεί τη θεραπεία εκλογής (κατηγορία 1). Ο συνδυασμός ακτινοθεραπείας με σύγχρονη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα φαί-

νεται να αυξάνει την επιβίωση των ασθενών σε σύγκριση με τη διαδοχική χορήγηση χήμειο-ακτινοθεραπείας με αυξημένη όμως τοξικότητα.

Θεραπεία εκτεταμένου (σταδίου IV) ΜΜΚΠ

Πρώτης γραμμής θεραπεία

Οι διπλέτες με βάση την πλατίνα αποτελούν και σήμερα τη θεραπεία εκλογής για την πλειοψηφία των ασθενών σταδίου IV, με καλή γενική κατάσταση καθώς αυξάνουν την επιβίωση, ελέγχουν καλύτερα τα συμπτώματα και βελτιώνουν την ποιότητα ζωής τους σε σύγκριση με τη συμπτωματική υποστηρικτική αγωγή. Η σισπλατίνη ή καρβοπλατίνη μπορεί να συνδυαστεί με οποιοδήποτε από τα νεότερα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα: δοσεταξέλη, πακλιταξέλη, βινoreλμίνη, βινμπλαστίνη, γεμισιταμίνη, πεμετρεξέδη, και ετοποσίδη. Μελέτες φάσης III έχουν δείξει ότι οι διάφοροι συνδυασμοί έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα όσον αφορά την ανταπόκριση στη θεραπεία και την επιβίωση των ασθενών, φτάνοντας όμως σε ένα πλατό. Η πεμετρεξέδη έχει πάρει έγκριση μόνο στα μη πλακώδη νεοπλασμάτα.

Πρόσφατα, διάφοροι παράγοντες στοχευμένης θερα-

ΠΙΝΑΚΑΣ Ι. Περίληψη συστάσεων για μετεγχειρητική Χ/Θ (με βάση την πλατίνα) και ακτινοθεραπεία

Stage	Summary of Recommendations for Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy
IA	Adjuvant chemotherapy is not recommended.
IB	Adjuvant cisplatin-based chemotherapy is not recommended for routine use.
IIA	Adjuvant cisplatin-based chemotherapy is recommended.
IIB	Adjuvant cisplatin-based chemotherapy is recommended.
IIIA	Adjuvant cisplatin-based chemotherapy is recommended.
General	The use of adjuvant chemotherapy regimens that include alkylating agents is not recommended as these agents have been found to be detrimental to survival.
Summary of Recommendations for Adjuvant Radiotherapy	
IA/B and IIA/B	Adjuvant radiation is not recommended.
IIIA	Adjuvant radiation therapy is not recommended for routine use because of the lack of prospective, randomized clinical trial data evaluating its efficacy. A clinical trial is underway to determine the advisability of its routine use.

πείας έχουν προστεθεί στη θεραπευτική φαρέτρα του εκτεταμένου ΜΜΚΠ αυξάνοντας την επιβίωση των ασθενών. Το Bevacizumab είναι ένα ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα που χορηγείται στο μη πλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα. Οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (erlotinib και gefitinib) είναι μικρά μόρια που στοχεύουν τον EGFR, ενώ το cetuximab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του ίδιου υποδοχέα. Τέλος, το crizotinib είναι ένα μόριο που αναστέλλει τα γονίδια ALK και MET.

Το πρώτο βήμα για την επιλογή της ενδεδειγμένης 1^{ης} γραμμής θεραπείας είναι ο καθορισμός του ιστολογικού τύπου του ΜΜΚΠ.

- Σε περίπτωση **πλακώδους** υπότυπου συνιστάται:
 - διπλέτα με βάση την πλατίνα (κατηγορία 1) ή
 - Cisplatin/vinorelbine/cetuximab (κατηγορία 2B).
- Στο **μη πλακώδες** (αδενοκαρκίνωμα, μεγαλοκυτταρικό, ΜΜΚΠ) είναι σημαντική η διενέργεια περαιτέρω μοριακού ελέγχου για μεταλλάξεις του EGFR και μεταθέσεις του ALK.
 - Εάν υπάρχουν μεταλλάξεις του EGFR προτείνεται θεραπεία με erlotinib ή gefitinib μέχρι πρόοδο νόσου (κατηγορία 1).
 - Εάν υπάρχουν μεταθέσεις του ALK προτείνεται η χορήγηση crizotinib μέχρι πρόοδο νόσου (κατηγορία 2A).
 - Εάν ο μοριακός έλεγχος ήταν αρνητικός για τα παραπάνω γονίδια ή δεν γνωρίζουμε το προφίλ τους τότε έχουμε τις ακόλουθες επιλογές:

- Διπλέτα με βάση την πλατίνα (κατηγορία 1) ή
- Bevacizumab και χημειοθεραπεία (με εξαίρεση τους ασθενείς με αιμόπτυση) (κατηγορία 2A) ή
- Pemetrexed/ Cisplatin (κατηγορία 1) ή
- Cisplatin/vinorelbine/cetuximab (κατηγορία 2B).

Θεραπεία συντήρησης

Η θεραπεία συντήρησης αφορά τη συστηματική θεραπεία που μπορεί να χορηγηθεί στους ασθενείς με εκτεταμένο ΜΜΚΠ μετά από 4-6 κύκλους χημειοθεραπείας 1^{ης} γραμμής εφόσον δεν έχουν πρόοδο νόσου.

- Η *συνεχιζόμενη θεραπεία συντήρησης* αναφέρεται στη συνέχιση της χορήγησης τουλάχιστον ενός από τα φάρμακα 1^{ης} γραμμής που έλαβε ο ασθενής:
 - Το Bevacizumab και το Cetuximab θα πρέπει να συνεχίζονται μέχρι προόδου νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας με βάση και το σχεδιασμό των μελετών με τις οποίες έλαβαν έγκριση (κατηγορία 1).
 - Το Pemetrexed και το Gemcitabine επίσης μπορούν να χορηγηθούν ως θεραπεία συντήρησης (κατηγορία 2A).

Με βάση τον ιστολογικό τύπο του ΜΜΚΠ, τα φάρμακα που χορηγούνται ως συνεχιζόμενη θεραπεία συντήρησης είναι:

Μη πλακώδες: Bevacizumab, Cetuximab, Pemetrexed, Gemcitabine.

Πλακώδες: Cetuximab, Gemcitabine.

- Η *εναλλαγή της θεραπείας συντήρησης* αναφέρεται στη

χορήγηση ενός νέου παράγοντα που δεν περιλαμβάνονταν στην 1^η γραμμής χημειοθεραπεία.

- Στους ασθενείς με μη πλακώδες ΜΜΚΠ προτείνεται η έναρξη Erlotinib ή Pemetrexed (κατηγορία 2Α).
- Στους ασθενείς με πλακώδες ΜΜΚΠ προτείνεται η έναρξη Erlotinib (κατηγορία 2Α) ή Docetaxel (κατηγορία 2Β).
- Η συχνή παρακολούθηση αυτών των ασθενών αποτελεί μία ορθή εναλλακτική προσέγγιση.

Δεύτερης γραμμής θεραπεία

Τα μόνα φάρμακα που έχουν εγκριθεί για τους ασθενείς με πρόοδο νόσου είτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας 1^{ης} γραμμής είτε μετά το τέλος της είναι το Erlotinib, Pemetrexed και Docetaxel ως μονοθεραπεία.

- Για τους ασθενείς με PS 0-2 και
 - στο μη πλακώδες ΜΜΚΠ που έλαβαν 1^η γραμμής χημειοθεραπεία (αρνητικό ή άγνωστο μοριακό προφίλ του EGFR και ALK) προτείνεται Erlotinib ή Pemetrexed (κατηγορία 2Α).
 - μη πλακώδες ΜΜΚΠ που έλαβαν θεραπεία 1^{ης} γραμμής με erlotinib ή crizotinib προτείνεται χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα ± Bevacizumab (κατηγορία 2Α).
 - πλακώδες ΜΜΚΠ, μπορεί να χορηγηθεί Erlotinib ή Docetaxel (κατηγορία 2Α).
- Για τους ασθενείς με PS 3-4
- Erlotinib ή η καλύτερη υποστηρικτική αγωγή είναι η ενδεδειγμένη προσέγγιση (κατηγορία 2Α).

Τρίτης γραμμής θεραπεία

Εάν ο ασθενής παρουσιάσει πρόοδο νόσου μετά τη δεύτερης γραμμής θεραπεία τότε μπορεί να λάβει Erlotinib (εφόσον δεν του έχει χορηγηθεί) ή την καλύτερη υποστηρικτική αγωγή (κατηγορία 2Α).

Β. ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ (ΜΚΠ)

Γενικές πληροφορίες:

Ο ΜΚΠ θεωρείται κατεξοχήν καρκίνος των καπνιστών (το 99% είναι καπνιστές). Τα τελευταία χρόνια από το 17-19% έχει περιοριστεί στο 12-15% των καρκίνων του Πνεύμονα. Η εξήγηση για την αναλογική ελάττωση πιθανόν να οφείλεται στην αλλαγή των καπνισματικών συνηθειών των κατοίκων των ανεπτυγμένων χωρών. Χαρακτηρίζεται από ταχύτατο πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττά-

ρων. Στο 70% των ασθενών, η νόσος διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο και γενικά αντιμετωπίζεται με τη φιλοσοφία της συστηματικής νόσου.

Σταδιοποίηση ΜΚΠ

Περιορισμένη νόσος, Limited Disease (LD): νόσος στο ένα ημιθώρακιο ± ομόπλευροι πυλαίοι λεμφαδένες ± υπερκλείδιοι ± μεσαυλικοί ± ομόπλευρη κακοήθης υπεζωκοτική συλλογή.

Εκτεταμένη νόσος, Extended Disease (ED): Οποιαδήποτε έκταση της νόσου πέρα από τα παραπάνω. Οι ασθενείς με κακοήγη υπεζωκοτική συλλογή στα περισσότερα πρωτόκολλα σήμερα, συμπεριλαμβάνονται στην εκτεταμένη νόσο.

Η διάμεση επιβίωση των ασθενών με ΜΚΠ-LD, που υποβάλλονται σε θεραπεία, κυμαίνεται σε 16-24 μήνες και η πενταετής επιβίωση φτάνει το 10-20%.

Η διάμεση επιβίωση των ασθενών με ΜΚΠ-ED, που υποβάλλονται σε θεραπεία, κυμαίνεται σε 6-12 μήνες με πενταετή επιβίωση <2%

Οι πιο αποτελεσματικοί παράγοντες στην αντιμετώπιση του ΜΚΠ φαίνονται στον Πίνακα Ι

ΠΙΝΑΚΑΣ Ι

Alkylating & platinum analogues: ifosfamide, cyclophosphamide, cisplatin, carboplatin
Antimitotic: vincristine, navelbine, paclitaxel
Topoisomerase inhibitors I & II: irinotecan, topotecan, etoposide, doxorubicin

Σύσταση 1

Στη ρουτίνα της σταδιοποίησης του ΜΚΠ, θα πρέπει να ενσωματώνονται: ιστορικό, φυσική εξέταση, αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος, CT θώρακος, άνω κοιλίας, CT ή MRI (επί νευρολογικών συμπτωμάτων) εγκεφάλου και σπινθηρογράφημα οστών (επίπεδο αξιοπιστίας II, βαθμός σύστασης D). PET-CT δε συνιστάται έξω από κλινικές μελέτες. (III, D)

Αντιμετώπιση περιορισμένου ΜΚΠ (LD)

Το 2002 στο JCO δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα του Norwegian Lung Cancer Study Group, τα οποία έδειξαν την υπεροχή του συνδυασμού cisplatin+etoposide και τον καθιέρωσαν σαν τον ακρογωνιαίο λίθο για την αντιμετώπιση του ΜΚΠ-LD

Σύσταση 2

Οι ασθενείς με ΜΚΠ-LD, πρέπει να αντιμετωπίζονται με συνδυασμούς cisplatin+etoposide (I,C) ή carboplatin+etoposide (II,C).

Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας

Μελέτες έχουν δείξει ότι παρόλο που ο ΜΚΠ εκτός από χημειοευαίσθητος είναι και ακτινοευαίσθητος, εντούτοις περισσότεροι από το 30% των ασθενών, που θα υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία, θα παρουσιάσουν τοπική υποτροπή. Άρα ο χρόνος και ο τρόπος ακτινοθεραπείας είναι ζωτικής σημασίας.

Σύσταση 3

Σύμφωνα με τις μελέτες χορήγηση cisplatin+etoposide και ακτινοβολίας (50-60Gy σε 4 εβδομάδες) 30 ημέρες έως 9 εβδομάδες από την ημέρα της 1^{ης} Χ/Θ (I, A) ή carboplatin+etoposide (II, A), αυξάνουν την 5ετή επιβίωση των ασθενών με LD κατά 5-10% (από 13,8% σε 20,2%).

Σύσταση 4

ΜΚΠ-LD: Η χορήγηση προφυλακτικής ακτινοβολίας εγκεφάλου (PCI) αυξάνει την τριετή επιβίωση από 15,3% - 20,7%. Επίσης ελαττώνει την πιθανότητα για εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά 54% (II, A)

ΜΚΠ-ED: Η PCI ελαττώνει την πιθανότητα για εγκεφαλική μετάσταση κατά 73% (III, C)

Η δόση ακτινοβολίας για PCI είναι 25 Gy σε 10 δόσεις ή 36 Gy σε 18-24 δόσεις.

Ο ρόλος του χειρουργείου σε πρώιμα στάδια ΜΚΠ

Σύσταση 5

Σε σπάνιες περιπτώσεις με εξαιρετικά πρώιμο στάδιο νόσου (π.χ. T1-2 N0 όγκους), ο ΜΚΠ μπορεί να αντιμετωπιστεί με χειρουργική εξαίρεση και συμπληρωματική Χ/Θ με βάση την πλατίνα (III,C)

Σύσταση 6

Η μεσαυλιοσκόπηση θα πρέπει να προηγείται της χειρουργικής εξαίρεσης του όγκου, (IV,C). Επίσης, το PET-CT αποτελεί χρήσιμη εξέταση για αυτήν την κατηγορία ασθενών (IV, C)

Σύσταση 7

Σε ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση στη θεραπεία, θα πρέπει να χορηγείται PCI, (III, C)

Αντιμετώπιση Εκτεταμένης Νόσου

Θεραπεία 1^{ης} Γραμμής

Σύσταση 8

Ασθενείς με ΜΚΠ-ED, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με Χ/Θ με βάση την πλατίνα (cisplatin+etoposide), (II, A).

Άλλες δόκιμες θεραπείες για την εκτεταμένη νόσο: Η μελέτη LU21 από το Manchester, επιβεβαίωσε ότι η χορήγηση του ICE-V [ifosfamide + carboplatin (ημέρα 1) + etoposide (ημέρα 1-3) + vincristine (ημέρα 14)] επαναλαμβανόμενη κάθε 4 εβδομάδες για 6 κύκλους, είναι επίσης αποτελεσματική στο ΜΚΠ-ED.

Θεραπεία συντήρησης

Σύσταση 9

Για ασθενείς με ΜΚΠ-LD ή ΜΚΠ-ED με μερική ύφεση ή ολική ύφεση της νόσου μετά την ολοκλήρωση 6 κύκλων θεραπείας δεν συνίσταται η χορήγηση θεραπείας συντήρησης έξω από τα πλαίσια κλινικών μελετών (II, D).

Αντιμετώπιση ηλικιωμένων ασθενών (>70 ετών)

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με καλή φυσική κατάσταση (PS ECOG level 0-1) και ικανοποιητική λειτουργία των οργάνων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με κακούς προγνωστικούς παράγοντες, όπως η βιολογική κατάσταση ή η συνυπάρχουσα σοβαρή ασθένεια, δυνητικά μπορούν να θεωρηθούν υποψήφιοι για αντιμετώπιση με χημειοθεραπεία υπό προϋποθέσεις. (II, B)

Σε ηλικιωμένους ασθενείς που επιτυγχάνεται πλήρης ύφεση του όγκου προβλέπεται και PCI. (III, C)

Ταξάνες και 1^η γραμμή θεραπείας

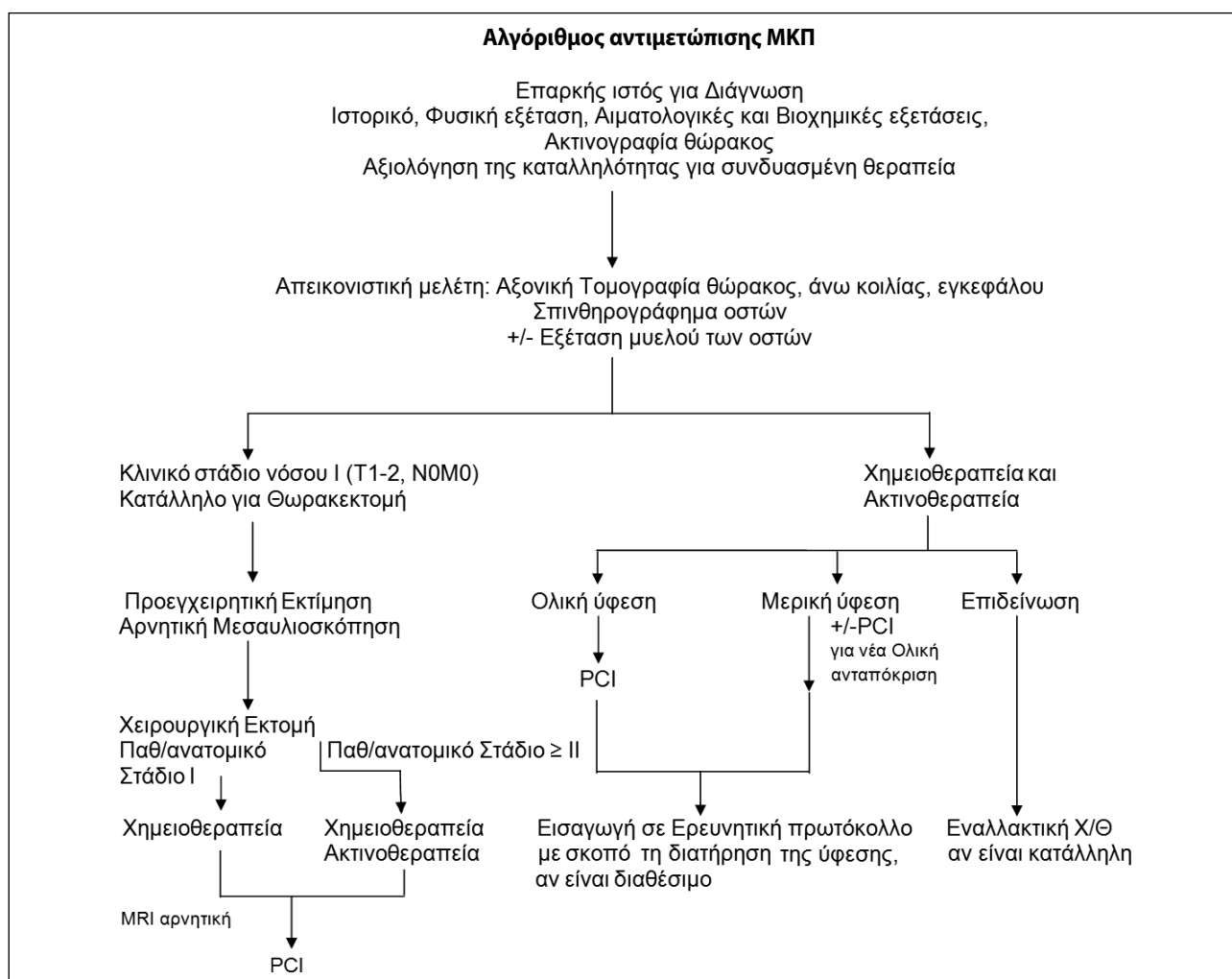
Οι μελέτες φάσης II και III και έδειξαν την αποτελεσματικότητα των συνδυασμών ταξάνης και αναλόγων πλατίνης.

Σήμερα δοκιμάζονται σαν 1^η γραμμή θεραπείας στην αντιμετώπιση του ΜΚΠ, συνδυασμός Paclitaxel (175 έως 220/m² επιφάνειας σώματος) + cisplatinum (65 έως 75/m² επιφάνειας σώματος) ή carboplatine AUC ≈ 5,5 έως 6

Σύσταση 10

Θεραπεία υποτροπής (2^η γραμμή θεραπείας) σε ασθενείς με ΜΚΠ

Η ανταπόκριση στη θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με ΜΚΠ είναι > 60%.



Η υποτροπή της νόσου μετά τη θεραπεία πρώτης γραμμής ανέρχεται σε >95%.

Η θεραπεία δεύτερης γραμμής ενδείκνυται ως τμήμα της παρηγορητικής θεραπείας.

Οδηγίες για θεραπεία δεύτερης γραμμής

Προς το παρόν δεν υπάρχουν προκαθορισμένα σχήματα χημειοθεραπείας δεύτερης γραμμής για ασθενείς που αποτυγχάνουν να ανταποκριθούν ή υποτροπιάζουν αμέσως μετά τη θεραπεία πρώτης γραμμής.

Η επιλογή των ασθενών για θεραπεία δεύτερης γραμμής εξαρτάται από το ελεύθερο νόσο μεσοδιάστημα, την ανταπόκριση στη θεραπεία πρώτης γραμμής, την υπολειπόμενη τοξικότητα από τη θεραπεία πρώτης γραμμής και τη φυσική κατάσταση του ασθενούς.

Δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις από τυχαίοποιημένες μελέτες, ώστε να προταθεί μια ειδική χημειοθεραπευ-

τική αγωγή. Παρόλα αυτά ασθενείς που υποτροπιάζουν σε χρονικό διάστημα ≥ 3 μηνών μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής μπορεί να ωφεληθούν από το ίδιο σχήμα χημειοθεραπείας που οδήγησε στην αρχική τους ανταπόκριση. Επίσης, μπορεί να ωφεληθούν από τη χρησιμοποίηση άλλου χημειοθεραπευτικού συνδυασμού με βάση την πλατίνα ή μονοθεραπεία (III, C).

Μελέτες με μονοθεραπεία topotecan (το μόνο Χ/Θ φάρμακο που έχει λάβει έγκριση για 2η γραμμή θεραπείας) ή σε συνδυασμό με άλλα Χ/Θ φάρμακα, έχουν δοκιμαστεί και προτείνονται με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα.

Εντατικοποίηση Χ/Θ

Σε ασθενείς με ΜΚΠ-LD, η χορήγηση αυξημένων αρχικών δόσεων ή δόσεων συντήρησης έξω από ερευνητικά πρωτόκολλα με ή χωρίς μεταμόσχευση μυελού, δε συνίσταται (II, A).

Ο ρόλος των αυξητικών παραγόντων

Σύσταση 11

Η σύγχρονη χορήγηση με τη Χ/Θ, αυξητικών παραγόντων δε συνίσταται (II, A).

Ο ρόλος των βιολογικών παραγόντων

Τα αποτελέσματα μελετών τόσο με anti-VEGF ή anti-EGFR βιολογικούς παράγοντες δεν ήταν ενθαρρυντικά.

ΜΚΠ και νέοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες υπό μελέτη

Σήμερα ανάμεσα στα νέα φάρμακα που δοκιμάζονται και αναμένονται τα αποτελέσματα με ενδιαφέρον είναι και τα παρακάτω:

- Amrubicin (anthracycline)
- Obato clax, ABT-263 (BH3 synthetic mimetics) (anti-bcl2)
- Ανάλογα somatostatine-μακράς αποδέσμευσης (pasireotide)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Treatment of lung cancer

**Aggeliki Rapti¹,
Theodora Kerenidi²,
Konstantinos Zarogoulidis³**

¹8th Respiratory Medicine Department, Sotiria Chest Hospital, Athens, Greece

²Respiratory Medicine Department, University of Thessaly, Larissa, Greece

³University Pneumology Clinic, "G. Papnikolaou" Hospital, Thessaloniki, Greece

A. TREATMENT OF NON SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC)

TREATMENT OF EARLY STAGE NSCLC I – IIIA

General information about NSCLC

NSCLC accounts for the 80% of all lung cancers. Its main types are: adenocarcinoma (including BAC) 32-40%, squamous 25-30%, large cell 8-16%.

Till lately there were obscure guidelines for the management of NSCLC. Now there is a global attempt to tailor the management of the cancer according to the specific patient's characteristics, such as the extent of the disease and a number of prognostic and predictive factors.

Management of NSCLC according to the extent of the disease

Surgical Resection vs other treatment techniques

Recommendation 1

The use of pre-operative or post-operative chemotherapy or radiation therapy in stage I NSCLC is not recommended by small randomized studies [(IA: level of evidence I, grade of recommendation A), (IB: level of evidence I, grade of recommendation B)].

Recommendation 2

In patients with stage I and II NSCLC who are medically fit for conventional surgical resection, lobectomy or greater resection are recommended rather than sublobar resections (wedge or segmentation) [I, B].

Recommendation 3

In patients with stage I NSCLC who may tolerate operative intervention but not a lobar or greater lung resection because of comorbid disease or decreased pulmonary function, sublobar resection is recommended over nonsurgical interventions [I, B].

Recommendation 4

In patients with stage I NSCLC who are considered appropriate candidates for thoracoscopic anatomic lung resection (lobectomy or segmentectomy), the use of VATS by surgeons experienced in these techniques is an acceptable alternative to open thoracotomy, [I, B].

Correspondence to:

Konstantinos Zarogoulidis
University Pneumology Clinic, "G. Papnikolaou"
Hospital, Thessaloniki, Greece
e-mail: zarog@med.auth.gr

Post-operative therapy

Radiation therapy reduces the recurrence locally but it doesn't improve the survival. Chemotherapy provides moderate biological outcome but increases the survival to 4,1%. Randomized post-operative studies have shown that the addition of radiation therapy to chemotherapy, doesn't improve survival.

Recommendation 5

The administration of postoperative radiation therapy for the improvement of survival is not recommended in patients who undergo radical resection of stage II tumor with N1 lymph node metastasis (stage II (N1) NSCLC), [I, B].

Recommendation 6

In patients who undergo radical resection of stage II tumor and are in a good physical condition, the use of platinum-based postoperative chemotherapy is recommended, [I, A].

Treatment of NSCLC stage (III, A)

Recommendation 7

For postoperative nodular metastasis postoperative radiation therapy, which can reduce the relapse locally without increasing survival is recommended, (III, A 1).

Recommendation 8

The intra-operative discovery of infiltrated lymph nodes is treated either with postoperative radiation therapy for the local reduce of the relapse or with chemotherapy, recommended by clinical trials or with the combination of the above, (III, A 2).

Recommendation 9

In patients with NSCLC who have bulky N2 disease (IIIA₄) and good performance status, radiotherapy alone is not recommended. Grade of recommendation, 1A.

Recommendation 10

Adjuvant Radiotherapy: In patients with resected NSCLC who were found to have incidental (occult) N2 disease (IIIA₁₋₂), adjuvant postoperative radiotherapy should be considered after adjuvant chemotherapy to reduce local recurrence. Grade of recommendation, 2C.

Recommendation 11

In NSCLC patients with N2 disease identified preoperatively (IIIA₃), induction therapy followed by surgery is not recommended except as part of a clinical trial. Grade of recommendation, 1C.

Recommendation 12

As far as verified preoperative mediastinal metastasis are concerned (potentially operable N2 disease) (III, A 3), treatment with more than one methods (chemotherapy+radiotherapy, chemotherapy+radiotherapy+biological agents) is superior to surgical resection only in the case of stage (III, A).

Recommendation 13

In NSCLC patients with N2 disease identified preoperatively (IIIA₃) who have incomplete resections, postoperative platinum-based chemoradiotherapy is recommended. Grade of recommendation, 1C.

Recommendation 14

Intraoperative systematic sampling of lymph nodes is recommended, [I, A]

Pre-operative treatment

Theory	Reality
Micrometastasis reduction	unknown
Downstaging	50%
Patient acceptance increase	+++
Relapse rate increase	±
Morbidity/mortality increase	±
Survival increase	±

GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF ADVANCED NSCLC

Locally Advanced (stage IIb) Non-Small Cell Lung Cancer

Surgery may be indicated for carefully selected patients with T4N0-1M0. For patients with unresectable IIb disease with good performance status (0-1), and minimal weight loss, treatment with concurrent chemoradiotherapy is recommended (category 1). Platinum based concurrent chemoradiotherapy seems to be associated with improved survival compared with sequential chemoradiotherapy but with increased toxicity.

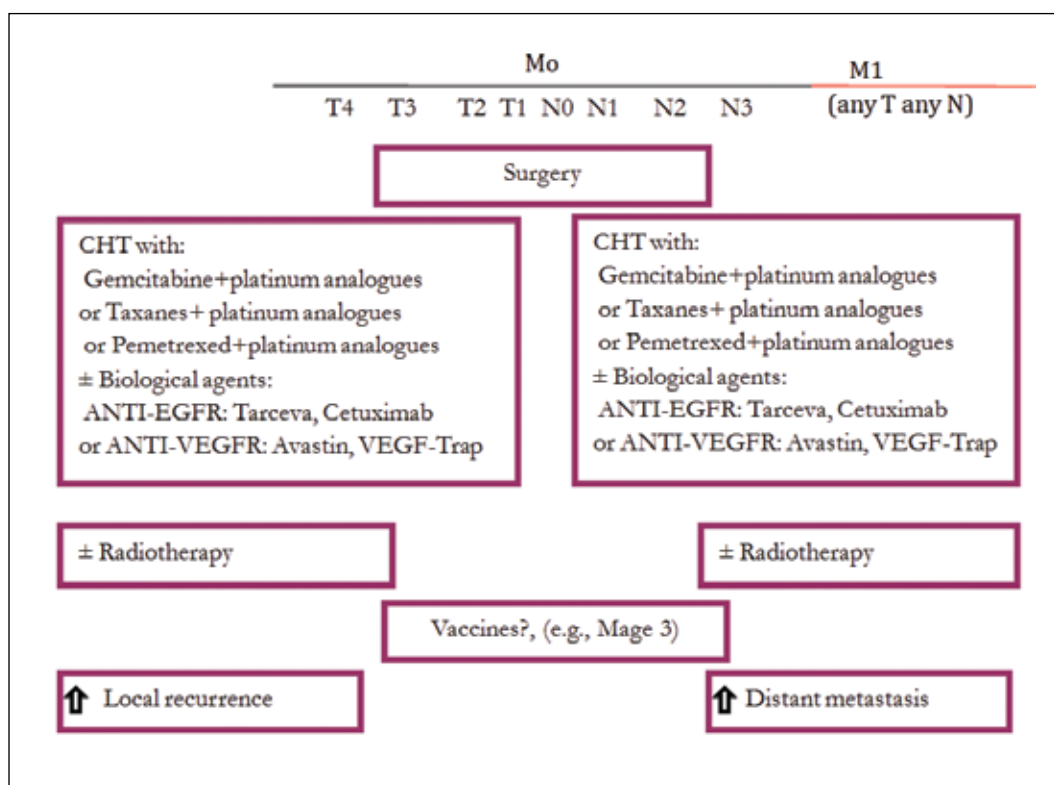


FIGURE 1. A Treatment algorithm for NSCLC
(T: tumor, N: lymph nodes, M: metastasis)

Advanced (stage IV) Non-Small Cell Lung Cancer

1st Line Therapy:

Platinum-based doublets remain the standard of care in the majority of patients with stage IV disease who have a good performance status as they prolong survival, improve symptoms control and yield superior quality of life compared to best supportive care. Cisplatin or carboplatin (when cisplatin is contraindicated) have been proven effective in combinations with any of the new agents: docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, vinblastine, gemcitabine, pemetrexed, etoposide. Phase III randomized trials have shown that many of the platinum-based combinations yield similar effectiveness nevertheless they have generated a plateau in response rate and survival. Pemetrexed has been approved only for patients with non-squamous histology.

Recently, specific targeted therapies have been approved for the treatment of advanced NSCLC as they prolong overall survival. Bevacizumab is a recombinant monoclonal antibody that blocks the vascular endothelial growth factor (VEGF), approved for non squamous

NSCLC. Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI's) such as erlotinib and gefitinib are small molecules that target EGFR while cetuximab is a monoclonal antibody also against EGFR. Finally, crizotinib is a small molecule inhibitor of ALK and MET.

The first step to guide 1st line therapy is to establish histological subtype of NSCLC.

- In case of **Squamous** (SQ) subtype:
 - platinum-based doublet chemotherapy is recommended (category 1) or
 - Cisplatin/vinorelbine/cetuximab (category 2B)
- In case of **Non squamous** (Non SQ) subtype (adenocarcinoma, large cell, NSCLC non otherwise specified) testing for EGFR mutations and ALK translocations is recommended.
 - If EGFR mutations are present, TKI's is the therapy of choice (erlotinib or gefitinib) until disease progression (category 1).
 - If the testing for ALK-EML4 translocations is positive then crizotinib is recommended until disease progression (category 2A).
 - If EGFR or ALK status is negative or unknown then

TABLE I.

Stage	Summary of Recommendations for Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy
IA	Adjuvant chemotherapy is not recommended.
IB	Adjuvant cisplatin-based chemotherapy is not recommended for routine use.
IIA	Adjuvant cisplatin-based chemotherapy is recommended.
IIB	Adjuvant cisplatin-based chemotherapy is recommended.
IIIA	Adjuvant cisplatin-based chemotherapy is recommended.
General	The use of adjuvant chemotherapy regimens that include alkylating agents is not recommended as these agents have been found to be detrimental to survival.
Summary of Recommendations for Adjuvant Radiotherapy	
IA/B and IIA/B	Adjuvant radiation is not recommended.
IIIA	Adjuvant radiation therapy is not recommended for routine use because of the lack of prospective, randomized clinical trial data evaluating its efficacy. A clinical trial is underway to determine the advisability of its routine use.

the therapeutic options are:

- Platinum based doublet chemotherapy (category 1) or
- Bevacizumab plus chemotherapy (except patients with history of hemoptysis) (category 2A) or
- Pemetrexed/ Cisplatin (category 1) or
- Cisplatin/vinorelbine/cetuximab (category 2B).

Maintenance therapy

Maintenance therapy refers to systemic therapy that may be given for patients with advanced NSCLC after 4-6 cycles of first line chemotherapy in the absence of disease progression.

- *Continuation maintenance* refers to the use of at least one of the agents given in the first line:
 - Bevacizumab and Cetuximab should be continued until evidence of disease progression or unacceptable toxicity as per the design of the clinical trials led to their approval (category 1).
 - Pemetrexed and Gemcitabine may also be used as continuation maintenance therapy (category 2A).

Depend on the histology the recommended regimens are:
For Non SQ: Bevacizumab, Cetuximab, Pemetrexed,

Gemcitabine

and for SQ: Cetuximab, Gemcitabine.

- *Switch maintenance* refers to the initiation of a different agent, not including as part of the first line regimen.
 - For patients with Non SQ NSCLC initiation of Erlotinib or Pemetrexed is recommended (category 2A).

- For patients with SQ histology initiation of Erlotinib (category 2A) or Docetaxel is recommended (category 2B).

- Close follow up of the patients without therapy is a reasonable alternative to switch maintenance.

Second line chemotherapy

In patients who have experienced disease progression either during or after first line therapy, single agent Erlotinib, Pemetrexed or Docetaxel are established second line agents.

- For patients with PS of 0-2 and
 - Non SQ NSCLC who received first line chemotherapy (negative or unknown EGFR and ALK status) Erlotinib or Pemetrexed is recommended (category 2A).
 - Non SQ NSCLC who received erlotinib or crizotinib as first line therapy, platinum doublet ± Bevacizumab is recommended (category 2A).
 - SQ histology, Erlotinib or Docetaxel is recommended (category 2A).
- For patients with PS of 3-4
 - Erlotinib or Best supportive care are the only options (category 2A).

Third line chemotherapy

If disease progression occurs after second line therapy, patients may be treated with Erlotinib (if not already given) or best supportive care only (category 2A).

B. SMALL CELL LUNG CANCER (SCLC)

SCLC Staging

Accurate staging of SCLC is critical because treatment options depend on the extent of the disease. Most health care providers categorize SCLC as either limited or extensive based on a system created by the Veterans Administration Lung Cancer Study Group modified by IALC. SCLC is staged according to the spread of disease in the chest. People whose disease is confined to one lung, the *mediastinum*, and/or the *regional lymph nodes* have limited stage SCLC. Limited stage disease can be treated in a single radiotherapy field. Approximately 30% of people with SCLC have limited stage disease at diagnosis.

As far as the extensive stage SCLC is concerned, approximately 70% of people with SCLC have extensive stage disease at the time of diagnosis and everything apart of the above which concern Limited stage disease are in effect. Patients with limited-stage disease with the presence of contralateral hilar and/or supraclavicular nodes and/or with malignant pericardial and/or pleural effusions are excluded from clinical trials for limited stage SCLC.

Recommendation 1

In all patients, the routine staging of SCLC should include medical history and physical examination, complete blood counts, comprehensive chemistry panels, CT scans of the chest and abdomen, a CT scan or MRI (in symptomatic pts) of the brain, and a bone scan. Level of evidence, good; benefit, substantial; grade of recommendation, A. The most effective agents for the treatment of SCLC are listed below (Table I).

TABLE I

Alkylating & platinum analogues: ifosfamide, cyclophosphamide, cisplatin, carboplatin
Antimitotic: vincristine, navelbine, paclitaxel
Topoisomerase inhibitors I & II: irinotecan, topotecan, etoposide, doxorubicin

Treatment of Limited Stage SCLC

In 2002 JCO published the results of the Norwegian Lung Cancer Study Group (Table II), which showed the superiority of the combination of cisplatin + etoposide in response and survival, compare to older combinations (e.g CAV: cyclophosphamide+doxorubicin+vincristine).

Recommendation 2

Limited disease patients should be treated with

cisplatin+etoposide (I, C) or carboplatin+etoposide (II, C), in combination with thoracic radiotherapy (I, A), (II, A).

Radiation Therapy in SCLC

Thirty days or 9 weeks radiotherapy (50-60Gy) after the initiation of chemotherapy have been the most common time points for the discrimination between early or late radiotherapy.

Survival at 5 years significantly favoured early chest radiotherapy (20.2% for early vs 13.8% for late).

Recommendation 3

Patients with limited stage SCLC achieving a Complete Response (CR) should be offered PCI. Level of evidence, good; benefit, substantial; grade of recommendation, A, (II, A)

Recommendation 4

Patients with extensive stage SCLC achieving a CR should be offered PCI. Level of evidence, fair; benefit, small; grade of recommendation, C, (III, C)

Radiotherapy dose fractionation for PCI is 25Gy in 10 doses or 36Gy in 18-24 doses.

The role of surgery in Early-Stage SCLC

Recommendation 5

For the rare patient with very limited stage disease (ie, T1-2, N0 tumors), surgical resection followed by platinum-based chemotherapy could be offered (III, C)

Recommendation 6

Mediastinoscopy should be performed in all patients undergoing surgical resection. Level of evidence, poor; benefit, moderate; grade of recommendation, C. PET-CT is a very useful examination for staging surgery pre-evaluation (IV, C).

Recommendation 7

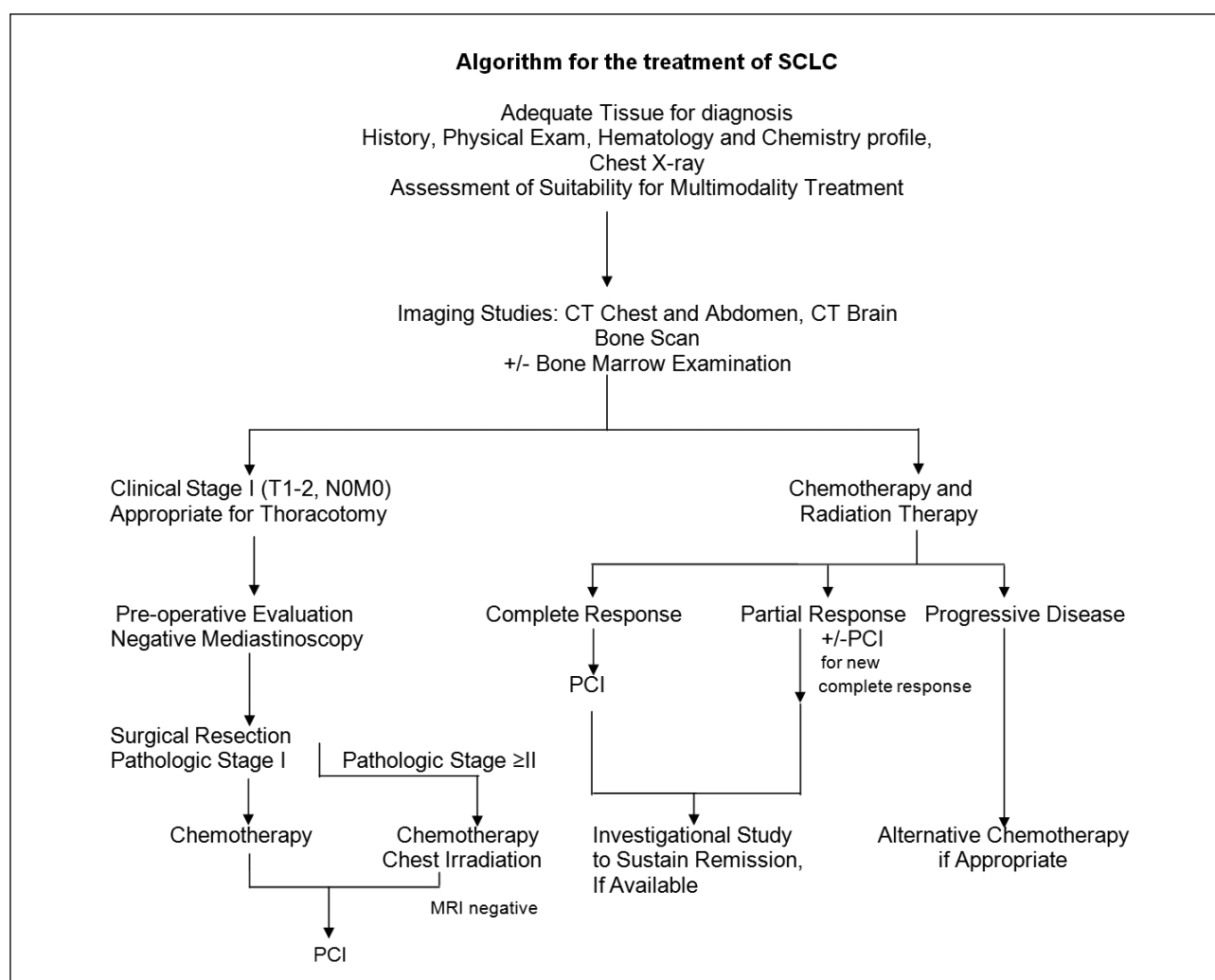
PCI should be offered to patients achieving CRs. Level of evidence, fair; benefit, small; grade of recommendation, C, (III, C)

Treatment of Extensive-Stage SCLC

First-Line Treatment

Recommendation 8

Patients with extensive stage disease should receive platinum-based chemotherapy, (II, A).



Trial Studies for extensive-stage SCLC: Study LU21 from Manchester, confirmed that treatment with ICE-V [ifosfamide + carboplatin (day 1) + etoposide (day 1-3) + vincristine (day 14)] repeated every 4 weeks for 6 cycles, is effective to ES-SCLC.

Maintenance Treatment

Recommendation 9

For patients with extensive-stage or limited-stage SCLC achieving a partial response or a CR, there is no evidence, outside of a clinical trial, for the use of maintenance treatment, (II, D).

Treatment of Elderly (>70 years of age) Patients

Recommendation 10

Elderly patients with good performance status (PS

ECOG level 0-1) and with intact organ function should be treated with platinum-based chemotherapy (II, B).

Recommendation 11

Elderly patients with poor prognostic factors such as poor performance status or severe concomitant comorbid disease may still be considered for chemotherapy (II, B).

Recommendation 12

Elderly patients achieving CRs should be offered PCI, (III, C).

Taxanes as 1st line chemotherapy

Phase II and III trials have shown the effectiveness of taxanes combined with platinum analogues. Today are under investigation as 1st line treatment: combination

Paclitaxel (175 to 220/m²) + cisplatin (65 to 75/m²) η carboplatine AUC $\approx$ 5,5 to 6.

Second line therapy in patients with SCLC

The response to 1st line treatment in patients with SCLC is > 60%.

The relapse of the disease after 1st line treatment is >95%

2nd line treatment is considered for palliative radiotherapy.

Guidelines for 2nd line chemotherapy

Candidates for 2nd line chemotherapy should be selected on the basis of response to 1st line therapy, time interval since the discontinuation of first line therapy, residual toxicity to 1st line therapy and performance status, as the likelihood of response to 2nd line chemotherapy is dependent on these factors (III, C).

The available data from randomized studies do not justify the recommendation of a specific regimen of chemotherapy as no regimen has proved superior to others. With the lack of evidence with regard to efficacy, the choice of 2nd line therapy should be based on patient preference and convenience as well as toxicity patterns.

Recommendation 13

Nevertheless patients whose disease fails to respond to 1st line chemotherapy or who experience a relapse within 3 months after the completion of 1st line chemotherapy might be benefited from the same regimen of chemotherapy which led to their initial response. Additionally, they could benefit from platinum-based chemotherapy or monotherapy (III, C).

Monotherapy with topotecan (which is the only approved single agent) or in combination with other chemotherapeutic drugs are recommended by several clinical trials with controversial results.

Intensification of chemotherapy

For patients with either extensive-stage or limited-stage SCLC, there is no role for the administration of dose-dense/intense, initial/induction, or maintenance treatment outside of a clinical trial, (II, A).

The role of Growth Factor

Recommendation 14

In patients with SCLC who are receiving chemotherapy, the routine use of growth factor is not recommended (II, A).

The role of biological agents

The results of several studies using anti-VEGF or anti-EGFR biological agents have been disappointing.

SCLC and new antineoplastic agents

New drugs under investigation:

- Amrubicin (anthracycline)
- Obatoclax, ABT-263 (BH3 synthetic mimetics) (anti-bcl2)
- somatostatine-long release analogues (pasireotide)

REFERENCES

1. NCCN Guidelines version 2.2012 Non Small Cell Lung Cancer.
2. Scott WJ, Howington J, Feigenberb S, Movsas B, Pisters K, American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer stage i and stage ii, ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd Edition). Chest 2007; 132(Suppl 3):234-242.
3. Pisters KMW, Evans WK, Azzoli CG, Kris MG, Smith CA, Desch CE. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non-small-cell lung cancer guideline. Journal of Clinical Oncology, 2007; 25:5506-5518.
4. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H Jr, Stevens CW. Treatment of Non-small Cell Lung Cancer-Stage IIIA: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition), Chest 2007;132:243S-265S
5. Burdett S, Stewart L, Rydzewska L. Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD006157. DOI:10.1002/14651858.CD006157.pub2.
6. Simon GR, Wagner H. Small Cell Lung Cancer, Chest 2003; 123:259-271.
7. Sorensen M, Pijls-Johannesma M, Felip E. Small Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Annals of Oncology. 2010; 21(Suppl 5):120-125.
8. Small Cell Lung Cancer Treatment, National Cancer Institute, www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/small-cell-lung/HealthProfessional/
9. Ardizzoni A, Tiseo M. Small Cell Lung Cancer and Lack of Treatment Progress, American Society of Clinical Oncology, 2007; 423-427

Σύνδρομο απνοιών κατά τον ύπνο

Πασχάλης Στειρόπουλος¹,
Χαράλαμπος Μερμίγκης²,
Γεώργιος Δασκαλόπουλος³,
Μάνος Αλχανάτης⁴

¹Πνευμονολογική Κλινική, Δημοκρίτειο
Πανεπιστήμιο Θράκης, Πανεπιστημιακό
Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης,
Αλεξανδρούπολη

²Εργαστήριο Ύπνου, Πνευμονολογική Κλινική,
401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο, Αθήνα

³Πνευμονολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
Ιωαννίνων, Ιωάννινα

⁴Πνευμονολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος
“Σωτηρία”, Αθήνα

ΟΡΙΣΜΟΣ

Το Σύνδρομο Απνοιών στον Ύπνο (ΣΑΥ) είναι μία συχνή διαταραχή που αφορά στο 2%-4% των ενηλίκων στο γενικό πληθυσμό. Θεωρείται μάλιστα ότι τα συγκεκριμένα ποσοστά μάλλον υποεκτιμούν την πραγματική συχνότητα του συνδρόμου που είναι αρκετά υψηλότερη. Τα συμπτώματα και οι συνέπειες του ΣΑΥ (επεισόδια υποτροπιάζουσας υποξαιμίας ενίοτε και υπερκαπνίας, διαταραχή μακρο- και μικροαρχιτεκτονικής ύπνου, μεταβολές στην ενδοθωρακική πίεση και μεταβολές στη δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος) οφείλονται στη διαλείπουσα σύμπτωση των τοιχωμάτων του ανώτερου αεραγωγού σε δύο κυρίως επίπεδα, πίσω από την μαλθακή υπερώα και πίσω από την γλώσσα.

Το ΣΑΥ ορίζεται με βάση τις θέσεις της American Academy of Sleep Medicine (AASM) με δύο διαφορετικούς τρόπους. Ο πρώτος ορισμός προϋποθέτει την ύπαρξη ημερήσιας ή/και νυκτερινής συμπτωματολογίας (Εικόνα 1α) αλλά και κάποιων αναγκαίων παραμέτρων από την πολυυπνογραφία, συγκεκριμένα την καταγραφή τουλάχιστον 5 αναπνευστικών επεισοδίων [άπνοιες, υπόπνοιες, αφυπνίσεις σχετιζόμενες με αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια (RERAs)] ανά ώρα ύπνου. Ο δεύτερος ορισμός θέτει την διάγνωση μόνο με ευρήματα από την πολυυπνογραφία και συγκεκριμένα την παρουσία τουλάχιστον 15 αναπνευστικών επεισοδίων ανά ώρα ύπνου, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή μη συμπτωμάτων¹ (Εικόνα 1β).

Οι οδηγίες της AASM σχετικά με την εκτίμηση και τη διαχείριση του ΣΑΥ στους ενήλικες διακρίνονται σε τρία επίπεδα συστάσεων ανάλογα με το βαθμό τεκμηρίωσής τους²:

Standard: Υψηλός βαθμός κλινικής βεβαιότητας. Τεκμηρίωση βαθμού Evidence 1 ή μεγάλος αριθμός μελετών Evidence 2.

Guideline: Μέτριος βαθμός κλινικής βεβαιότητας. Τεκμηρίωση βαθμού Evidence 2.

Option: Αβεβαιότητα. Ανεπαρκής, ατελής ή αντιφατική τεκμηρίωση.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ιστορικό και φυσική εξέταση

Η διαγνωστική προσέγγιση του ΣΑΥ ξεκινάει με τη λήψη ιστορικού εστιασμένου στον ύπνο και στις πιθανές ημερήσιες διαταραχές (υπνηλία, κόπωση) που μπορεί να σχετίζονται με νοσήματα του ύπνου, είτε στα πλαίσια ελέγχου ρουτίνας οποιουδήποτε ασθενή, είτε ως μέρος της αξι-

Αλληλογραφία:

Πασχάλης Στειρόπουλος, MD, PhD, FCCP
Πνευμονολογική Κλινική ΔΠΘ
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης
Δραγάνα 68100, Αλεξανδρούπολη
Tel: +30 2551075333
E-mail: pstirop@med.duth.gr

Τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω: 1. Ο ασθενής αναφέρει <u>επεισόδια μη ηθελημένου ύπνου στην εγρήγορση, ημερήσια υπνηλία, μη αναζωογονητικό ύπνο, κόπωση ή αϋπνία</u> 2. Ο ασθενής <u>ξυπνάει με δύσπνοια ή αίσθηση πνιγμονής</u> 3. Ο/η <u>σύντροφος αναφέρει έντονο ροχαλητό και/ή διαταραχές στην αναπνοή κατά τη διάρκεια του ύπνου του ασθενούς</u> και <u>≥ 5 αναπνευστικά γεγονότα (άπνοιες, υπόπνοιες, RERAs) / ώρα ύπνου που συνοδεύονται από αναπνευστική προσπάθεια σε όλη τη διάρκεια ή σε μέρος τους, κατά την πολυκαταγραφική μελέτη</u>	α
<u>≥ 15 αναπνευστικά γεγονότα (άπνοιες, υπόπνοιες, RERAs) / ώρα ύπνου που συνοδεύονται από αναπνευστική προσπάθεια σε όλη τη διάρκεια ή σε μέρος τους, κατά την πολυκαταγραφική μελέτη</u>	β

AASM 2005

ΕΙΚΟΝΑ 1. Ορισμός του ΣΑΥ.

ολόγησης ασθενών με συμπτώματα συμβατά με ΣΑΥ ή ασθενών υψηλού κινδύνου για ΣΑΥ². Σε περιστατικά με κλινική υποψία υποκείμενου ΣΑΥ ο ιατρός οποιασδήποτε ειδικότητας οφείλει μετά τη δική του κλινική εκτίμηση να παραπέμπει τον ασθενή σε ειδικό κέντρο ύπνου για περαιτέρω αξιολόγηση από εξειδικευμένους στα νοσήματα του ύπνου ιατρούς.

Ως ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΣΑΥ θεωρούνται οι παχύσαρκοι ασθενείς ($BMI > 35 \text{ kg/m}^2$), οι ασθενείς που πάσχουν από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κολπική μαρμαρυγή, ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νυχτερινές αρρυθμίες, πνευμονική υπέρταση, οι ασθενείς που αξιολογούνται πριν τη διενέργεια βαριατρικής χειρουργικής επέμβασης για την αντιμετώπιση νοσογόνου παχυσαρκίας και οι επαγγελματίες οδηγοί (Consensus)².

Οι ερωτήσεις σε εξέταση ρουτίνας οποιουδήποτε ασθενή, θα πρέπει να περιλαμβάνουν: το ιστορικό ροχαλητού και ημερήσιας υπνηλίας καθώς και εκτίμηση για την παρουσία παχυσαρκίας, οπισθογναθισμού ή αρτηριακής υπέρτασης ώστε να αποκαλύπτονται ασθενείς με ευρήματα συμβατά για ΣΑΥ (Consensus)².

Σε ασθενείς με υποψία για υποκείμενο ΣΑΥ, το λαμβανόμενο ιστορικό θα πρέπει να περιλαμβάνει περισσότερο λεπτομερείς ερωτήσεις ως προς την παρουσία ροχαλητού (ένταση, συχνότητα, μεταβολές ανάλογα με τη θέση κλπ), απνοιών ή επεισοδίων πνιγμονής κατά τον ύπνο ή υπερβολικής ημερήσιας υπνηλίας και εκτίμησή της με τη χρήση της κλίμακας Epworth (ενός ευρέως αποδεκτού ερωτηματολογίου υποκειμενικής εκτίμησης

υπνηλίας). Συνίσταται επίσης να ελέγχεται η διάρκεια του ύπνου, η παρουσία νυκτουρίας, πρωινής κεφαλαλγίας, αϋπνίας ή πολλαπλών νυκτερινών αφυπνίσεων καθώς και η ενδεχόμενη ελάττωση της ικανότητας μνήμης και συγκέντρωσης (Consensus)².

Επίσης συστήνεται έλεγχος για την παρουσία καρδιαγγειακών και μεταβολικών νοσημάτων που συνδέονται με το ΣΑΥ, όπως αρτηριακής υπέρτασης, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, στεφανιαίας νόσου, πνευμονικής υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη ή προηγηθέντων εργατικών ή τροχαίων ατυχημάτων (Consensus)².

Εργαστηριακή διερεύνηση

Η πολυυπνογραφία αποτελεί το κύριο διαγνωστικό εργαλείο στα πλαίσια διερεύνησης νοσημάτων του ύπνου και διενεργείται σε εργαστήριο ύπνου στελεχωμένο από εξειδικευμένους ιατρούς και τεχνικό προσωπικό στην ιατρική του ύπνου. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις δύναται να διενεργούνται κατ'όικον μελέτες ύπνου με περιορισμένες παραμέτρους καταγραφής πάντοτε υπό την ευθύνη και επίβλεψη οργανωμένου εργαστηρίου ύπνου (Consensus)².

Διαγνωστική πολυυπνογραφία

Κατά τη διαγνωστική πολυυπνογραφία γίνεται υποχρεωτική καταγραφή των ακόλουθων παραμέτρων: ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (με χρήση πρόσθιων, κεντρικών και ινιακών απαγωγών), ηλεκτροοφθαλμογράφημα, ηλεκτρομυογράφημα υπογενειδίου μυός, ηλεκτρομυογράφημα καταγραφής κινήσεων άκρων, ροή αέρα στη μύτη και στο στόμα (με χρήση θερμικού ανιχνευτή ροής και ριני-

κού μετατροπέα πίεσης), κορεσμός οξυαιμοσφαιρίνης, καταγραφή αναπνευστικής προσπάθειας (με επαγωγική πληθυσμογραφία), ηλεκτροκαρδιογράφημα (τροποποιημένη τύπου II απαγωγή), καταγραφή θέσης, καταγραφή ροχαλητού και βιντεοσκόπηση.

Η συχνότητα εμφάνισης των αποφρακτικών συμβάντων αναφέρεται ως δείκτης απνοιών-υποπνοιών ανά ώρα ύπνου (AHI-arnea hypopnea index) ή δείκτης αναπνευστικής δυσχέρειας (RDI-respiratory disturbance index), με τον τελευταίο να περιλαμβάνει και τις αφυπνίσεις σχετιζόμενες με αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια (RERAs). Οι ανωτέρω δείκτες καθορίζουν τη βαρύτητα του συνδρόμου και την ορθή θεραπευτική του αντιμετώπιση πάντα σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα του ασθενούς ή/και τα συνυπάρχοντα νοσήματα (Εικόνα 2). Κάθε μελέτη πρέπει να εξετάζεται και να ερμηνεύεται από εξειδικευμένο ιατρό στην ιατρική του ύπνου (Consensus)².

Μελέτη με φορητές συσκευές πολυυπνογραφίας

Η μελέτη με φορητές συσκευές πολυυπνογραφίας και δυνατότητα καταγραφής περιορισμένων παραμέτρων για τη διάγνωση του ΣΑΥ πρέπει να διενεργείται σε επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών και μόνο σε συνδυασμό με την ολοκληρωμένη αξιολόγηση του ύπνου του ασθενή υπό την εποπτεία εξειδικευμένου ιατρού στην ιατρική του ύπνου (Consensus)².

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Το ΣΑΥ πρέπει να προσεγγίζεται θεραπευτικά ως μια χρόνια νόσος που απαιτεί μακροχρόνια και πολυπαράγοντική αντιμετώπιση. Οι ασθενείς πρέπει να έχουν ενεργό ρόλο στην επιλογή της θεραπείας τους και να εκπαιδεύονται στον έλεγχο της πάθησης τους (γενικά μέτρα: αποφυγή παραγόντων που επιδεινώνουν τα συμ-

πτώματα του ΣΑΥ, διατήρηση ομαλού ωραρίου και ικανής διάρκειας ύπνου, έγκαιρη αντιμετώπιση λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού, απώλεια βάρους σε υπέρβαρους ασθενείς κλπ).

Η διαχείριση των ασθενών με ΣΑΥ παρουσιάζει αρκετές διαφορές από χώρα σε χώρα³ αλλά θεραπεία εκλογής με βάση τα κριτήρια της AASM, σε ασθενείς με μέτριο-σοβαρό ΣΑΥ ανεξαρτήτως συμπτωμάτων ή με ήπιο ΣΑΥ και συνύπαρξη συμπτωμάτων ή/και συνοδών παθήσεων είναι ο αερισμός θετικής πίεσης (positive airway pressure-PAP) (Consensus) (Εικόνα 3). Εναλλακτικές θεραπείες μπορούν να προταθούν λαμβάνοντας υπόψη αφενός τη βαρύτητα του ΣΑΥ και αφετέρου παράγοντες που αφορούν στον ίδιο τον ασθενή (ανατομικές ανωμαλίες, προτιμήσεις). Η παρακολούθηση της θεραπείας πρέπει να γίνεται από οργανωμένο εργαστήριο ύπνου με δυνατότητα άμεσης αντιμετώπισης προβλημάτων που ενδέχεται να προκύψουν.

Αερισμός θετικής πίεσης

Ο αερισμός θετικής πίεσης δρα δημιουργώντας έναν αέρινο νάρθηκα στον ανώτερο αεραγωγό, εμποδίζοντας έτσι τη σύμπτωση των τοιχωμάτων του κατά τη διάρκεια του ύπνου. Ο αερισμός θετικής πίεσης εφαρμόζεται με συσκευές παροχής συνεχούς θετικής πίεσης (Continuous positive airway pressure - CPAP) απλού τύπου (παροχή μιας μόνον πίεσης όπως καθορίζεται μετά τη μελέτη τιτλοποίησης πιέσεων) ή αυτόματου τύπου (με δυνατότητα αυξομείωσης της παρεχόμενης πίεσης ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενή που μπορεί να μεταβάλλονται με τη θέση και τα στάδια του ύπνου του).

Η χρήση συσκευών παροχής θετικής πίεσης είναι η γενικώς αποδεκτή θεραπεία στο σοβαρό και μέτριας βαρύτητας ΣΑΥ (Standard), καθώς και στο ήπιο ΣΑΥ (Option). Για τη βελτίωση της ημερήσιας υπνηλίας (Standard), και της ποιότητας ζωής (Option) και ως συμπληρωματική θεραπεία σε ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή αρτηριακή υπέρταση, σε ασθενείς με ΣΑΥ (Option). Σε επιλεγμένους ασθενείς (π.χ. νευρομυικά νοσήματα, σύνδρομο παχυσαρκίας υποαερισμού) δύναται να χρησιμοποιηθούν συσκευές παροχής διφασικής θετικής πίεσης (Bilevel positive airway pressure - BPAP) με ή χωρίς ενδογενή αναπνευστικό ρυθμό (back up rate).

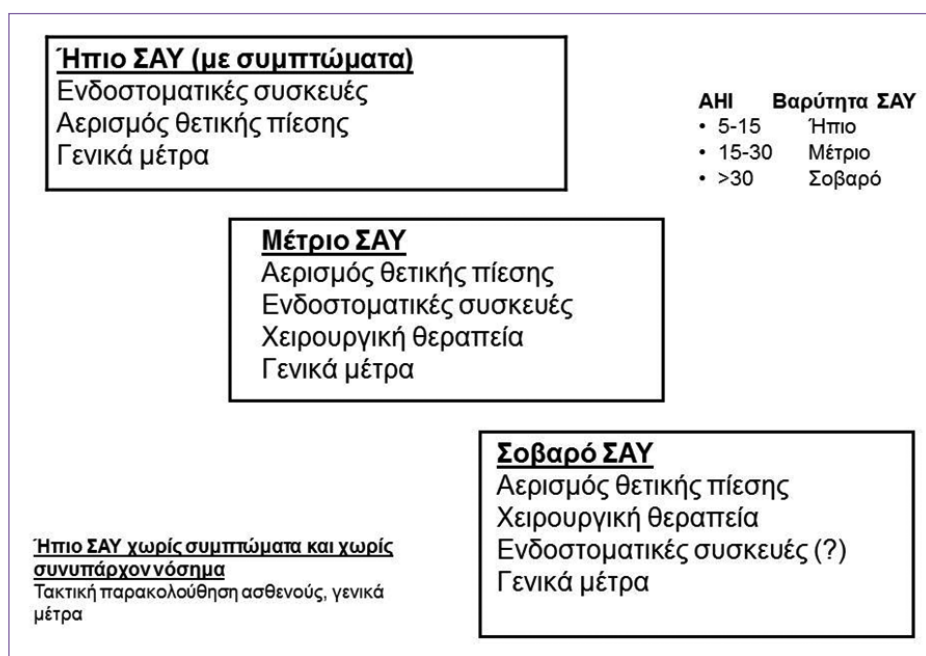
Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, η τιτλοποίηση της θεραπευτικής πίεσης συσκευής CPAP πρέπει να γίνεται με νυχτερινή πολυυπνογραφία. Ωστόσο, μελέτες διαιρημένης νύχτας (split-night) συχνά επαρκούν (Guideline) αρκεί να τηρούνται οι κατευθυντήριες οδηγίες για την τιτλοποίηση των θεραπευτικών πιέσεων συσκευών

Εκτίμηση βαρύτητας ΣΑΥ

- Ήπιο ΣΑΥ: AHI 5-15/ώρα
- Μέτριο ΣΑΥ: AHI 15-30/ώρα
- Σοβαρό ΣΑΥ: AHI >30/ώρα

Εκτίμηση συνοδών νοσημάτων

ΕΙΚΟΝΑ 2. Επιλογή Θεραπείας του ΣΑΥ.



ΕΙΚΟΝΑ 3. Θεραπεία του ΣΑΥ.

CPAP και BPAP⁴.

Ενδοστοματικές συσκευές

Εξατομικευμένες ενδοστοματικές συσκευές μπορούν να εξασφαλίσουν τη βατότητα του ανώτερου αεραγωγού στη διάρκεια του ύπνου, διευρύνοντας τον ανώτερο αεραγωγό ή/και ελαττώνοντας τη σύμπτωση των τοιχωμάτων του (π.χ. βελτιώνοντας το μυϊκό τόνο των μυών του ανώτερου αεραγωγού). Οι συσκευές που μεταθέτουν την κάτω γνάθο προς τα εμπρός καλύπτουν την άνω και κάτω οδοντοστοιχία και μετατοπίζουν την κάτω γνάθο σε πρόσθια θέση. Οι συσκευές μετάθεσης της γλώσσας προς τα εμπρός χρησιμοποιούνται πλέον σε λίγες μόνον περιπτώσεις και στοχεύουν σε μετάθεση της γλώσσας σε πρόσθια θέση, χωρίς την ταυτόχρονη μετάθεση της κάτω γνάθου.

Παρόλο που οι ενδοστοματικές συσκευές δεν έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα με τον αερισμό θετικής πίεσης, η χρήση τους ενδείκνυται σε ασθενείς με ήπιας ή μέτριας βαρύτητας ΣΑΥ που προτιμούν τη χρήση τους από τη χρήση συσκευής CPAP ή σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν τη θεραπεία με CPAP⁵ (Guideline).

Χειρουργική θεραπεία

Οι πρώτες μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για την αντιμετώπιση του ΣΑΥ ήταν χειρουργικές. Η χειρουργική

θεραπεία περιλαμβάνει ποικιλία επανορθωτικών επεμβάσεων του ανώτερου αεραγωγού, με επεμβάσεις παράκαμψης κατευθυνόμενες ή σταδιοποιημένες (Consensus).

Η αξιολόγηση της χειρουργικής παρέμβασης ως κύρια θεραπεία πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στους ασθενείς με ήπιας βαρύτητας ΣΑΥ, οι οποίοι παρουσιάζουν αποδεδειγμένα απόφραξη που οφείλεται σε ανατομική ανωμαλία και μπορεί να αντιμετωπιστεί χειρουργικά (π.χ. υπερτροφία αμυγδαλών) (Consensus). Η χειρουργική αντιμετώπιση μπορεί να υπολογιστεί ως εναλλακτική επιλογή σε ασθενείς που το αποτέλεσμα της θεραπείας με CPAP αποδειχθεί ανεπαρκές λόγω μη-ανοχής του ασθενούς ή μη εξάλειψης των συμπτωμάτων παρά την αποδεδειγμένα καλή χρήση της συσκευής⁵ (Consensus).

Επιπρόσθετες θεραπείες

Βαριατρική Χειρουργική Επέμβαση

Τα βαριατρικά χειρουργεία είναι ένα αποτελεσματικό μέσο για να επιτευχθεί μεγάλη απώλεια βάρους και ενδείκνυνται σε άτομα με δείκτη μάζας σώματος >40kg/m² ή ασθενείς με δείκτη μάζας σώματος >35kg/m² και σημαντική συν-νοσηρότητα στους οποίους τα διαιτητικά μέτρα δεν έχουν αποβεί αποτελεσματικά.

Φαρμακολογικοί Παράγοντες

Δεν υπάρχουν αποτελεσματικές φαρμακευτικές θερα-

πίες για το ΣΑΥ, με τις σημαντικές εξαιρέσεις ασθενών με ΣΑΥ και συνοδό υποθυρεοειδισμό ή μεγαλακρία.

Ειδικές ομάδες ασθενών

Σε συγκεκριμένες ομάδες πληθυσμού με ΣΑΥ (ασθενείς με Σύνδρομο Down, νόσο Alzheimer, ψυχική ή σωματική αναπηρία) η θεραπεία του ΣΑΥ μπορεί να είναι δύσκολη και απαιτεί συζήτηση μεταξύ των ασθενών, των οικογενειών τους και των ιατρών, ώστε να καθοριστεί η θεραπευτική στρατηγική που είναι αποδεκτή από τον ασθενή και εφικτή να εφαρμοστεί σε μακροπρόθεσμη βάση.

Μακροπρόθεσμη διαχείριση

Όλοι οι ασθενείς με ΣΑΥ πρέπει να βρίσκονται σε συνεχή, μακροχρόνια παρακολούθηση για την αντιμετώπιση της νόσου τους στα πλαίσια εξωτερικού ιατρείου

ειδικού κέντρου διαταραχών ύπνου. Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν χρόνια θεραπευτικά μέσα (συσκευές αερισμού θετικής πίεσης, ενδοστοματικές συσκευές) πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της θεραπείας, την παρουσία πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών, την ανάπτυξη επιπλοκών σχετιζόμενων με το ΣΑΥ και την εξάλειψη των συμπτωμάτων του. Οι ασθενείς με πλήρη εξάλειψη του συνδρόμου (μετά από απώλεια βάρους ή χειρουργικές επεμβάσεις) πρέπει να επανελέγχονται για τη συνεχή τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου και για την πιθανή επανεμφάνιση συμπτωμάτων του ΣΑΥ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Obstructive sleep apnea

Paschalis Steiropoulos¹,
Charalambos Mermigkis²,
Georgios Daskalopoulos³,
Manos Alchanatis⁴

¹Department of Pneumology, Medical School, Democritus University of Thrace, University Hospital of Alexandroupolis, Greece

²Sleep Disorders Center, Department of Pneumology, 401 General Army Hospital, Athens, Greece

³Department of Pneumology, Medical School, University Hospital of Ioannina, Greece

⁴^{1st} Department of Respiratory Medicine, Medical School, University of Athens, Sotiria Hospital for Chest Diseases, Athens, Greece

DEFINITION

Obstructive Sleep Apnea (OSA) is a common disorder that affects 2-4% of the adult middle-aged population. It is considered that the prevalence of this disorder is underestimated and that OSA affects higher percentage of the adult population. The symptoms and consequences of OSA (i.e. sleep fragmentation, hypoxemia, hypercapnia, variations in intrathoracic pressure, increased sympathetic activity) occur due to repetitive collapse of the upper airway, behind the uvula and behind the tongue level.

Clinically, OSA is determined by the occurrence of significant daytime sleepiness, loud snoring, breathing interruptions or awakenings due to gasping or choking or breath holding; while at least 5 respiratory events (apneas, hypopneas or RERAs) per hour of sleep are recorded in polysomnography (PSG) (*Figure 1a*). Alternatively, it can be diagnosed by the presence of 15 or more respiratory events per hour of sleep in PSG, without any sleep related symptoms¹ (*Figure 1b*), according to the American Academy of Sleep Medicine (AASM) criteria.

The AASM recommendations for diagnosis and management of OSA are divided into 3 levels:

Standard: This is a generally accepted patient care strategy, that reflects a high degree of clinical certainty. The term “standard” generally implies the use of level 1 evidence that directly addresses the clinical issue, or overwhelming level 2 evidence.

Guideline: This is a patient care strategy, that reflects a moderate degree of clinical certainty. The term “guideline” implies the use of level 2 evidence or a consensus of level 3 evidence.

Option: Recommendation with less evidence than guideline, for which agreement was reached in a standardized consensus process based on available information.

DIAGNOSIS

History and physical examination

The diagnostic procedure for OSA starts with a sleep history, either as part of routine health evaluation or an assessment of symptoms of OSA, either as evaluation of patients at high risk for OSA.

In cases suspected for OSA, every physician should refer the patient to a certified center for further evaluation.

Correspondence to:

Paschalis Steiropoulos, MD, PhD, FCCP
Medical School, Democritus University of Thrace
Department of Pneumology, University Hospital of
Alexandroupolis
68100 Alexandroupolis, Greece
Tel: +30 2551075333
E-mail: pstirop@med.duth.gr

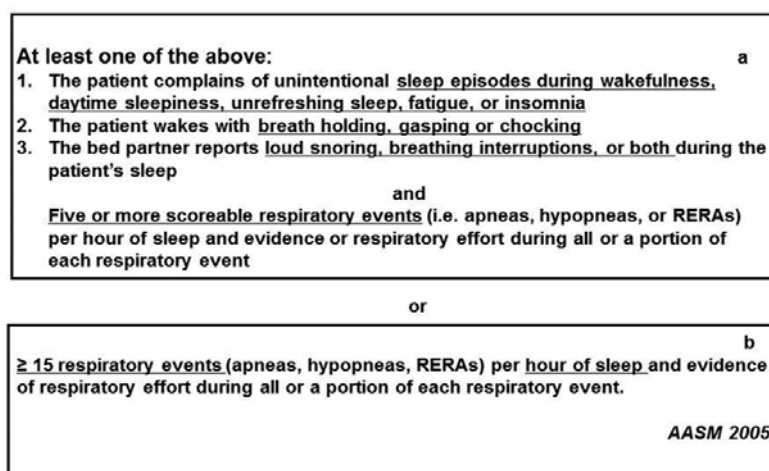


FIGURE 1. Definition of OSA.

Patients at high risk for OSA are obese, with congestive heart failure, atrial fibrillation, nocturnal arrhythmias, hypertension refractory to treatment, diabetes mellitus type 2, stroke, pulmonary hypertension, professional drivers and candidates for bariatric surgery² (Consensus).

Questions in routine health evaluation should include history of snoring and daytime sleepiness. Moreover, obesity, retrognathia and hypertension should be assessed (Consensus). Patients with compatible symptoms for OSA should be evaluated with history and physical examination focused in sleep².

In patients suspected for OSA, history should include evaluation of snoring, witnessed apneas or choking episodes, excessive daytime sleepiness that cannot be explained by other factors and evaluation of sleepiness by the use of Epworth Sleepiness Scale (a widely accepted questionnaire used to quantify subjective sleepiness). Furthermore, history should include estimation of sleep amount, the presence of nocturia, morning headaches, insomnia, sleep fragmentation and decreased memory and concentration² (Consensus).

Secondary occurring metabolic and cardiovascular diseases such as hypertension, stroke, coronary artery disease, pulmonary hypertension, decreased daytime alertness and preceding motor vehicle accidents should be evaluated² (Consensus).

Finally, all patients must be informed about potential diagnoses and diagnostic steps and procedures, earlier than objective testing, as part of sleep evaluation² (Consensus).

Objective testing

Polysomnography is the main diagnostic tool to approach sleep disorders and it takes place in a sleep laboratory staffed by qualified physicians.

The acceptable methods to diagnose OSA are full polysomnography (PSG) and, in selected cases, home testing with portable monitors, under the supervision of a sleep laboratory.

No clinical model is recommended to predict severity of OSA, consequently objective testing is required (Option).

Polysomnography

The use of PSG for evaluating OSA requires recording of the following physiologic signals: electroencephalogram (EEG), electrooculogram (EOG), chin electromyogram, airflow, oxygen saturation, respiratory effort, and electrocardiogram (ECG) or heart rate. Additional parameters include body positions and leg EMG derivations.

AHI (apnea hypopnea index) or RDI (respiratory disturbance index) reflect the frequency of obstructive events, determining the severity of OSA (Figure 2) and consequently the appropriate treatment. Every PSG study should be evaluated by a qualified physician according to AASM Accreditation Standards.

Testing with portable monitors

Testing with portable monitors with limited recording parameters for OSA diagnosis should be performed in combination with complete sleep evaluation and under supervision by a qualified physician who fulfills the criteria for the sleep medicine certification.

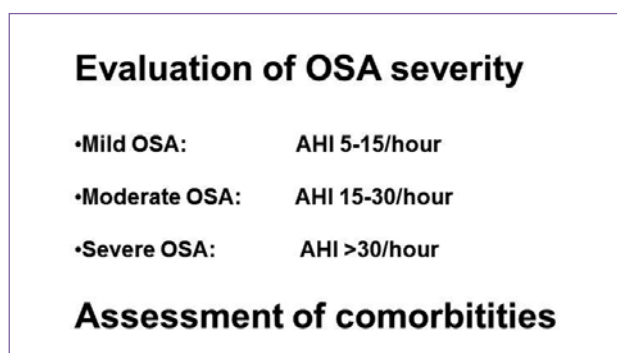


FIGURE 2. Treatment selection of OSA.

TREATMENT

OSA should be approached as a chronic disease that requires long-term management. OSA treatment varies from country to country³. Patients should participate in the choice of treatment type and must be educated to contribute in the management of their own disease with general measures like avoiding those factors that worsen OSA symptoms, maintaining stable sleep hours and satisfactory sleep amount, seeking early treatment of upper airway infections, losing weight etc.

The treatment of choice according to AASM criteria in patients with moderate and severe OSA, regardless of symptoms, and in patients with mild OSA, with symptoms or associated comorbidities, is positive airway pressure

(PAP) (Consensus) (Figure 3). Alternative therapies could be also offered considering the severity of OSA and factors related to the patient (patient's anatomy and preferences).

Monitoring of the selected therapy should be performed in a sleep laboratory.

Positive Airway Pressure

PAP devices were first applied in 1981 and act as air pumps that draw in external, filtered air and deliver pressurized airflow, preventing the collapse of the pharyngeal airway during sleep. PAP can be delivered by simple type continuous positive airway pressure devices (CPAP) (which deliver standard pressure as determined by PAP titration sleep study) or by auto titrating positive airway pressure devices (which have the ability to modulate the delivered pressure, according to the patient's needs that may be changed depending on sleep position and sleep stages).

CPAP is indicated for the treatment of moderate and severe OSA (Standard), as for mild OSA (Option). Furthermore CPAP is indicated to reduce daytime sleepiness (Standard), quality of life (Option) and as adjunctive treatment to refractory hypertension in patients with OSA. In selective cases (e.g. neuromuscular disorders, obesity-hypoventilation syndrome) Bi-level positive airway pressure devices (BPAP) can be used with, or without back up rate.

The preferred approach for the optimal PAP level titration is PSG. However, split-night studies are usually

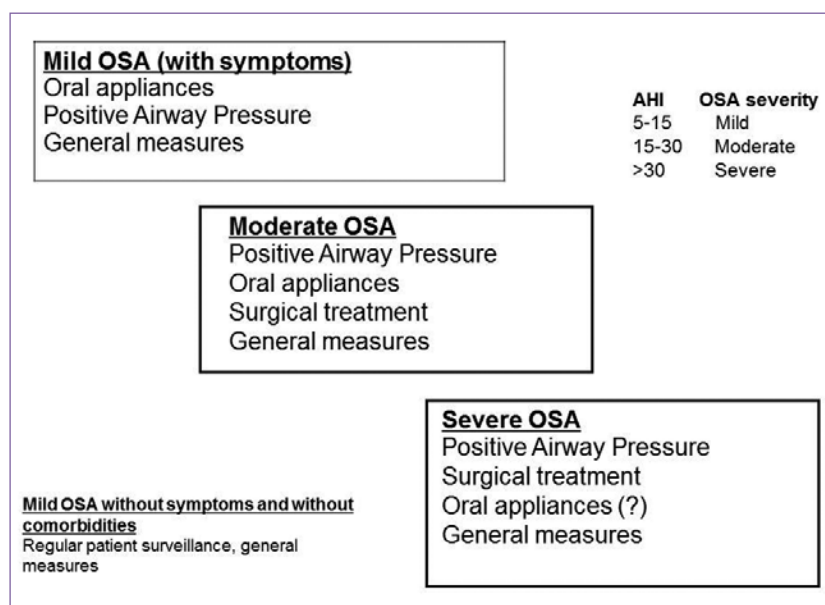


FIGURE 3. Treatment of OSA.

sufficient. APAP devices are not recommended for CPAP level titration in split-night studies.

Oral appliances

Custom made oral appliances may be used to improve upper airway patency during sleep by enlarging the upper airway or/and by reducing its collapsibility (e.g. improving the muscle tone of the upper airway muscles). Mandibular repositioning appliances cover the upper and lower denture and shift the mandible in an advanced position. Tongue retaining devices, which are used in rare cases, hold the tongue in forwarded position without mandible holding.

Although, oral appliances are not as effective as CPAP, their use is indicated in patients with mild to moderate OSA who prefer oral appliances than CPAP, in patients who do not tolerate CPAP in treatment or in patients to whom CPAP treatment and behavioral strategies have failed⁵ (Guideline).

Surgical treatment

The first methods that had been used for OSA treatment were surgical. Surgical treatment includes a variety of upper airway reconstructive or bypass procedures, often site-directed and/or staged (Consensus).

The evaluation of surgical treatment as primary therapy should be considered in patients with mild OSA due to upper airway anatomical obstruction that can be surgically corrected (e.g. tonsillar hypertrophy obstructing the upper airway) (Consensus). Surgical treatment could be considered as secondary therapy when treatment with CPAP is inadequate, e.g. if the patient is intolerant of PAP, or PAP therapy is unable to eliminate symptoms (Consensus).

Adjunctive Therapies

Bariatric surgery

Bariatric surgery procedure is an effective treatment for massive weight loss, and it is indicated in patients with BMI >40 kg/m² or in patients with BMI >35 kg/m² and major comorbidities to whom dietary therapies have been ineffective.

Pharmacologic agents

There are no widely accepted pharmacotherapies for OSA, with the exception of comorbid hypothyroidism and acromegaly.

Special populations

In special populations (such as patients with Down syndrome, Alzheimer disease, mental or physical disability), the acceptance of OSA treatment may be difficult and requires discussion between patients, their families and clinicians, to determine a well tolerated treatment plan. Clinical evaluation is necessary to determine which treatment could be acceptable to the patient and long-term achievable.

Long-term OSA management

Every patient with OSA should be in a long term follow-up care for the management of their disorder by a physician specialized in sleep disorders. Patients who are in long-term treatment choices such as CPAP, oral devices, positional therapy, should have ongoing follow-up care, to monitor adherence of treatment, side effects and resolution of OSA symptoms. Patients with OSA elimination (after weight loss or surgical procedures) should be monitored for symptoms return and risk factors management.

REFERENCES

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd Edition: Diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
2. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009;5:263-276.
3. Fietze I, Penzel T, Alonderis A, et al. Management of obstructive sleep apnea in Europe. *Sleep Med* 2011;12:190-197.
4. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2008;4:157-171.
5. Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, et al. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2011; 37:1000-1028.

Νεότερες στρατηγικές και κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της οξείας πνευμονικής εμβολής

Γεώργιος Κ. Χαλικιάς,
Σταύρος Β. Κωνσταντινίδης

Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική,
Τμήμα Ιατρικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο
Θράκης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νοσηρότητα και θνητότητα από τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο παραμένουν υψηλές παρά τις σημαντικές προόδους στην διάγνωση και θεραπεία των νόσων του καρδιαγγειακού συστήματος. Τα ποσοστά θανάτων κυμαίνονται σε ευρύ φάσμα, ανάλογα με την κλινική βαρύτητα του θρομβοεμβολικού επεισοδίου, αλλά εκτιμάται γενικά ότι περίπου το 10% των ασθενών με ΠΕ καταλήγουν μέσα στους πρώτους 1-3 μήνες μετά το οξύ επεισόδιο. Αυτό μεταφράζεται σε περίπου 100.000 θανάτους από ΠΕ τόσο στις Ηνωμένες Πολιτείες όσο και στην Ευρωπαϊκή Ένωση σε ετήσια βάση. Συνολικά, το 1% όλων των ασθενών που νοσηλεύονται για οποιαδήποτε αιτία πεθαίνουν στο νοσοκομείο από οξεία ΠΕ, ενώ 10% όλων των θανάτων που συμβαίνουν ενδονοσοκομειακά σχετίζονται με ΠΕ. Τα παραπάνω επιδημιολογικά δεδομένα υπογραμμίζουν τη σημασία μιας αποτελεσματικής προσέγγισης της οξείας ΠΕ στην καθημερινή κλινική πράξη.

ΝΕΑ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ

Η οξεία ΠΕ καλύπτει ένα ευρύ φάσμα κλινικής βαρύτητας και η θνητότητα κατά την οξεία φάση αναφέρθηκε από <1% μέχρι >50% σε διαφορετικές μελέτες. Κατά συνέπεια, οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) δίνουν έμφαση στην αντικατάσταση των δυνητικά παραπλανητικών παλαιότερων όρων όπως «μαζική», «υπομαζική» ή «μη-μαζική» ΠΕ με όρους όπως «υψηλού (κλινικού) κινδύνου», «ενδιάμεσου κινδύνου», και «χαμηλού κινδύνου» ΠΕ (1). Χρήσιμες παράμετροι για τη διαστρωμάτωση κινδύνου είναι α) κλινικοί δείκτες αιμοδυναμικής αστάθειας, β) δείκτες δυσλειτουργίας της Δεξιάς Κοιλίας (ΔΚ) και γ) δείκτες νέκρωσης του μυοκαρδίου (2). Η κατάλληλη χρήση αυτών των δεικτών μπορεί να βοηθήσει στην κατάταξη των ασθενών με ΠΕ ως **υψηλού** (θνητότητα >15%), **ενδιάμεσου** (3-15%) ή **χαμηλού** κινδύνου (<1%) αναφορικά με τη θνητότητα στην οξεία φάση της ΠΕ (πρώτες 30 ημέρες) (Πίνακας 1).

Αλληλογραφία:

Σταύρος Β. Κωνσταντινίδης, MD, FESC
Καθηγητής Καρδιολογίας
Δημοκρετίου Πανεπιστημίου Θράκης
Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο
68100 Αλεξανδρούπολη
Τηλ.: 25510 76231
Φαξ: 25510 76245
E-mail: skonst@med.duth.gr

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Σταδιοποίηση Βαρύτητας της Οξείας Πνευμονικής Εμβολής.

Κίνδυνος Θνητότητας στην οξεία φάση της ΠΕ	Δείκτες Κινδύνου		
	Κλινικοί δείκτες (υπόταση ή Shock)	Δείκτες δυσλειτουργίας ΔΕ κοιλίας (Echo, MDCT, νατριοουρητικά πεπτιδία)	Δείκτες μυοκαρδιακής βλάβης (Τροπονίνη, H-FABP)
Υψηλός (> 15%)	+	(+)	(+)
Μη υψηλός	-	+	+
		+	-
		-	+
Χαμηλός (<1%)	-	-	-

Τροποποιημένο από (1) και ανανεωμένο με σύγχρονα δημοσιευμένα δεδομένα. H-FABP heart-type fatty acid binding protein; MDCT, αξονική τομογραφία πολλαπλής ανίχνευσης; ΠΕ; Πνευμονική εμβολή, ΔΕ; δεξιά κοιλία

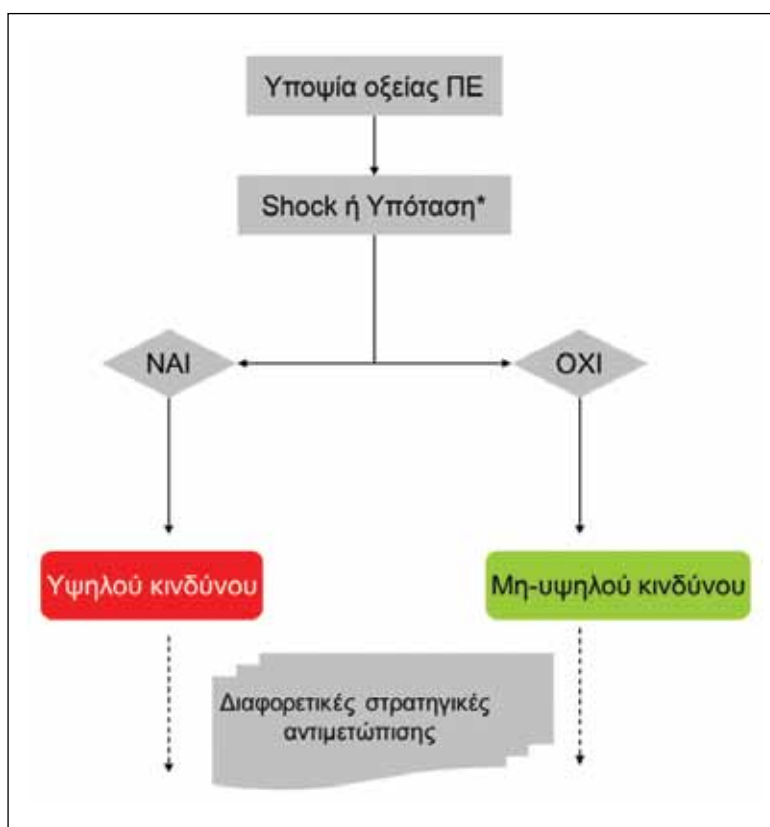
1) Κλινικοί δείκτες σχετιζόμενοι με την αιμοδυναμική κατάσταση

Η **υψηλού κινδύνου ΠΕ** ορίζεται από την παρουσία σοβαρής δυσλειτουργίας της ΔΚ η οποία έχει ήδη οδηγήσει σε έκδηλη αιμοδυναμική αστάθεια, όπως παρατεταμένη αρτηριακή υπόταση (συστολική πίεση <90 mm Hg, ή πτώση πίεσης κατά τουλάχιστον 40 mm Hg, επί τουλάχιστον 15 λεπτά) και shock κατά την εισαγωγή του ασθενούς ή τη στιγμή της πρώτης εκδήλωσης υποψίας ΠΕ (αν ο ασθενής βρίσκεται ήδη στο νοσοκομείο) (Εικόνα 1). Η κατηγορία αυτή αντιπροσωπεύει σχεδόν 5% όλων των περιπτώσεων οξείας ΠΕ και συνιστά επείγουσα ιατρική κατάσταση αφού σχετίζεται με τουλάχιστον 15% κίνδυνο ενδονοσοκομειακού θανάτου ο οποίος επέρχεται κυρίως εντός των πρώτων ωρών μετά την εισαγωγή. Από την άλλη πλευρά, η απουσία αιμοδυναμικής κατέρρευσης ορίζει τη **μη-υψηλού κινδύνου ΠΕ**, η οποία γενικά συνδέεται με ευνοϊκότερη πρόγνωση υπό την προϋπόθεση ότι η νόσος θα διαγνωσθεί έγκαιρα και η αντιπηκτική αγωγή θα χορηγηθεί χωρίς καθυστέρηση. Για το θεράποντα ιατρό είναι καίριας σημασίας να κάνει αυτή την απλή κλινική διάκριση από την πρώτη στιγμή που έρχεται αντιμέτωπος με ένα ασθενή με υποψία οξείας ΠΕ, δεδομένου ότι αυτή είναι που θα καθορίσει μία διαγνωστική στρατηγική προσαρμοσμένη στην κλινική βαρύτητα και την οξύτητα του περιστατικού και θα κατευθύνει την αρχική θεραπευτική αντιμετώπιση (Εικόνα 1). Η αναγκαιότητα της ταχείας αρχικής διαστρωμάτωσης κινδύνου υπογραμμίζεται και από την παρατήρηση ότι το 65% των θανάτων που σχετίζονται με οξεία ΠΕ συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της πρώτης ώρας και 85% των θανάτων κατά τις πρώτες 2,5 ώρες μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο.

2) Δείκτες δυσλειτουργίας της Δεξιάς Κοιλίας

Υπερηχοκαρδιογραφία. Οι υψηλού κινδύνου, αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με οξεία ΠΕ προσδιορίζονται από την κλινική εκτίμηση κατά τη διάρκεια της αρχικής αξιολόγησης. Ωστόσο, οι μη-υψηλού κινδύνου, δηλ. οι αρχικά νορμοτασικοί ασθενείς, μπορεί επίσης να έχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου ή σοβαρών επιπλοκών εάν εμφανίζουν κατά την εισαγωγή/πρώτη ιατρική εκτίμηση στοιχεία δυσλειτουργίας της ΔΚ. Η υπερηχοκαρδιογραφία είναι ικανή να ανιχνεύσει τις αλλαγές που συμβαίνουν στη μορφολογία και τη λειτουργία της ΔΚ ως αποτέλεσμα της οξείας υπερφόρτισης πίεσης (αύξησης του μεταφορτίου). Μια σειρά από μελέτες ανέδειξε την συσχέτιση διαφόρων υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων [διάταση δεξιάς κοιλίας] και πτωχής ενδονοσοκομειακής πρόγνωσης. Παρόλα αυτά, οι επιπτώσεις των ευρημάτων του υπερήχου καρδιάς στην πρόγνωση και κυρίως στη θεραπεία των μη-υψηλού κινδύνου ασθενών με ΠΕ, εξακολουθούν να αποτελούν αντικείμενο συζήτησης.

Υπολογιστική αξονική τομογραφία. Οι τεσσάρων κοιλοτήτων λήψεις της καρδιάς στην αξονική τομογραφία πολλαπλών ανιχνευτών (multidetector-row computed tomography, MDCT), η οποία αποτελεί σήμερα ούτως ή άλλως την προτιμώμενη μέθοδο για τη διάγνωση της ΠΕ στα περισσότερα νοσοκομεία, μπορούν να ανιχνεύσουν τη διάταση της ΔΚ λόγω ΠΕ. Μια μετα-ανάλυση 2 μελετών, η οποία συνολικά περιέλαβε 191 νορμοτασικούς ασθενείς με ΠΕ, ανέφερε μία αρνητική προγνωστική αξία της τάξεως του 58% και μια θετική προγνωστική αξία της τάξεως του 57% για την πρόβλεψη της θνητότητας στην οξεία φάση της ΠΕ.



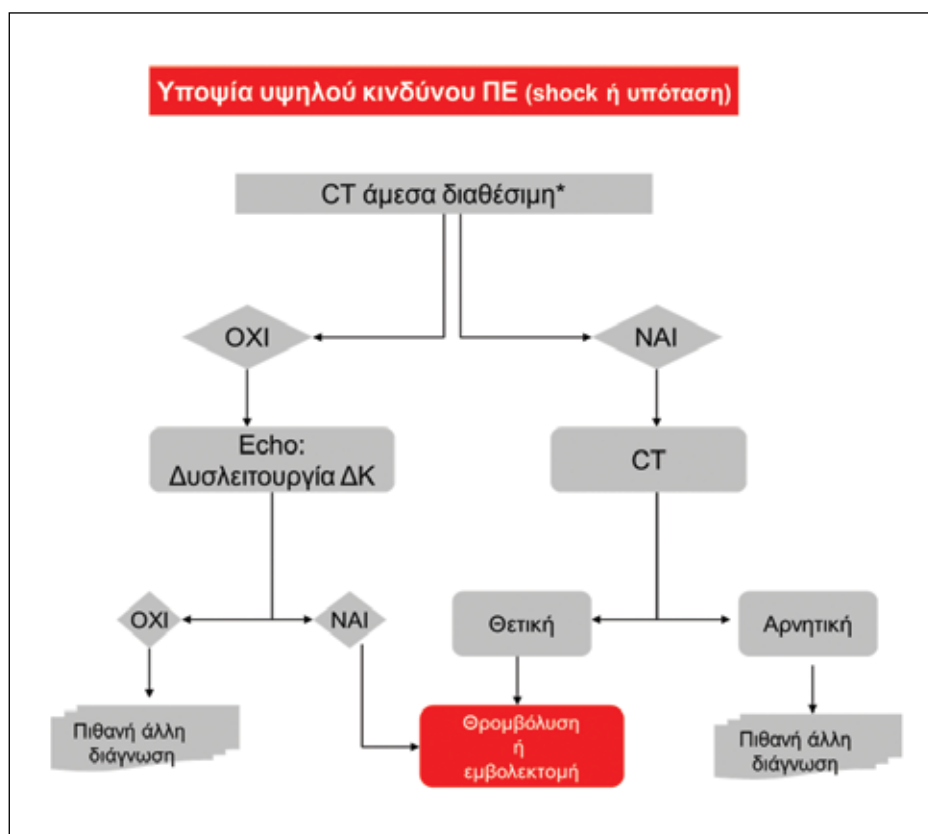
ΕΙΚΟΝΑ 1. Αρχική διαστρωμάτωση κινδύνου της οξείας πνευμονικής εμβολής. Τροποποιημένο από (1).

* Συστολική αρτηριακή πίεση <90 mm Hg ή πτώση συστολικής αρτηριακής πίεσης > 40 mm Hg για >15 λεπτά
ΠΕ; Πνευμονική εμβολή

Εργαστηριακοί βιοδείκτες: Νατριουρητικά πεπτίδια. Τα νατριουρητικά πεπτίδια απελευθερώνονται στην κυκλοφορία ως αποτέλεσμα της διάτασης των μυοκαρδιακών ινών και είναι πολύ ευαίσθητοι δείκτες της νευροορμονικής ενεργοποίησης που οφείλεται σε κοιλιακή δυσλειτουργία (στην προκειμένη περίπτωση, της ΔΚ). Γενικά, τόσο το BNP όσο και το NT-proBNP χαρακτηρίζονται από εξαιρετική προγνωστική ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία. Αυτό σημαίνει ότι μία αρνητική δοκιμασία νατριουρητικών πεπτιδίων αποκλείει ουσιαστικά μία δυσμενή πρόγνωση (θάνατο ή άλλες βαριές επιπλοκές) στην οξεία φάση της ΠΕ. Από την άλλη πλευρά, εμφανίζουν πολύ χαμηλή ειδικότητα και θετική προγνωστική αξία της τάξης των 12 έως 25%, πράγμα που σημαίνει ότι μία θετική δοκιμασία δεν υποδεικνύει απαραίτητα έναν αυξημένο κίνδυνο. Τέλος, δεν έχει προσδιορισθεί η τιμή εκείνη του BNP ή του NT-proBNP που να χαρακτηρίζεται θετική ή αρνητική σε προοπτικές μελέτες και ως εκ τούτου η χρήση τους στην καθημέρα πράξη κρίνεται προβληματική.

3) Δείκτες μυοκαρδιακής βλάβης/νέκρωσης

Καρδιακές Τροπονίνες. Αυξημένα επίπεδα τροπονίνης I ή T, ενός ευαίσθητου και ειδικού δείκτη καταστροφής των κυττάρων του μυοκαρδίου και μικροσκοπικής μυοκαρδιακής νέκρωσης, ανευρίσκονται σε πάνω από το 50% των ασθενών με οξεία ΠΕ. Συνολικά, 20 μελέτες οι οποίες δημοσιεύτηκαν από το 1988 και μετά και περιέλαβαν 1985 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση η οποία μπόρεσε να δείξει ότι η αύξηση της καρδιακής τροπονίνης συσχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο θανάτου και άλλων μειζόνων ανεπιθύμητων συμβαμάτων. Οι καρδιακές τροπονίνες φαίνεται να έχουν υψηλή αρνητική προγνωστική αξία της τάξης του 97-100%, και ως εκ τούτου έχει προταθεί ότι φυσιολογικά επίπεδα τροπονίνης μπορούν να αποκλείσουν με μεγάλη βεβαιότητα μία δυσμενή έκβαση σε ασθενείς με ΠΕ. Από την άλλη πλευρά, η θετική προγνωστική αξία της αύξησης των επιπέδων της τροπονίνης T ή I είναι σχετικά χαμηλή, συνεπώς αύξηση της τροπονίνης δεν σημαίνει και αναγκαία φτωχή



ΕΙΚΟΝΑ 2. Διαγνωστική διερεύνηση ασθενών υψηλού κινδύνου ΠΕ.

Τροποποιημένο από (1).

* Εάν αξονική τομογραφία / πνευμονική αγγειογραφία είναι διαθέσιμη και εφόσον η αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς επιτρέπει την πραγματοποίηση του διαγνωστικού ελέγχου ΔΚ; Δεξιά κοιλία, ΠΕ; Πνευμονική εμβολή, CT; αξονική τομογραφία

πρόγνωση. Συμπερασματικά, η κυριαρχούσα άποψη είναι ότι δεν επαρκεί *μόνον* η αύξηση της τροπονίνης για την διαστρωμάτωση κινδύνου σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με ΠΕ και ιδιαίτερα την ανάδειξη ασθενών ενδιαμέσου κινδύνου που θα ωφεληθούν από μια περισσότερο επιθετική (π.χ. θρομβόλυση) θεραπευτική αντιμετώπιση.

4) Κλινικά και μεικτά μοντέλα

Σύμφωνα με νεότερες θεωρήσεις της διαστρωμάτωσης κινδύνου, ο συνδυασμός των κλινικών παραμέτρων, της απεικόνισης (κυρίως της ηχοκαρδιογραφίας) και των βιοδεικτών θα μπορούσε να βελτιώσει την κατηγοριοποίηση των ασθενών με ΠΕ με βάση τον κίνδυνο και να επανταξινομήσει ασθενείς με ενδιάμεσο κίνδυνο σε αυτούς που θα ωφεληθούν από πιο επιθετική θεραπεία όπως επίσης και ασθενείς χαμηλού κινδύνου που θα μπορούσαν να αντιμετωπισθούν εξωνοσοκομειακά. Υπό αυτό το πρίσμα,

έχουν αναπτυχθεί μοντέλα κινδύνου όπου συνδυάζονται διάφοροι κλινικοί παράμετροι που φαίνεται ότι διαθέτουν προγνωστική αξία στην ΠΕ. Περισσότεροι από τους παράγοντες αυτούς όμως συσχετίζονται με την νοσηρότητα του κάθε ασθενούς και όχι με την βαρύτητα του επεισοδίου της ΠΕ *per se*. Προσφάτως, έχει προταθεί το μοντέλο κινδύνου Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) (Πίνακας 2) του οποίου η προγνωστική αξία έχει επιβεβαιωθεί σε μεγάλους πληθυσμούς ασθενών με ΠΕ. Το μοντέλο αυτό είναι κυρίως ικανό να αναδείξει ασθενείς με πολύ χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ

1) Αρχική αντιπηκτική αγωγή

Η αντιπηκτική θεραπεία (Πίνακας 3) θα πρέπει να

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Μοντέλο κινδύνου. The Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)

Pulmonary Embolism Severity Index	
Μεταβλητή	Σκορ
Ηλικία	1/έτος
Ανδρικό φύλο	10
Ιστορικό νεοπλασίας	30
Ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας	10
Ιστορικό χρόνιας πνευμονικής νόσου	10
Συχνότητα καρδιακού ρυθμού > 110 σφύξεις/λεπτό	20
Συστολική αρτηριακή πίεση < 100 mm Hg	30
Συχνότητα αναπνοών ≥ 30 αναπνοών/λεπτό	20
Θερμοκρασία σώματος < 36° C	20
Διαταραγμένο επίπεδο συνείδησης (αποπροσανατολισμός, σύγχυση, υπνηλία)	60
Κορεσμός Οξυγόνου αρτηριακού αίματος < 90 %	20

Τροποποιημένο από (62), το μοντέλο κινδύνου απαρτίζεται από κλινικές πληροφορίες κατά την εισαγωγή. Κατηγορίες κινδύνου (ολική θνητότητα 30-ημερών %): Κλάση I, <65 πόντοι (0%); κλάση II, 66-85 πόντοι (1%); κλάση III, 86-105 πόντοι (3.1%); κλάση IV, 106-125 πόντοι (10.4%); και κλάση V, >125 πόντοι (24.4%). Ασθενείς στις κατηγορίες I και II ορίζονται ως χαμηλού κινδύνου

πρέπει να χορηγείται άμεσα σε όλους τους ασθενείς από τη στιγμή που εκφράζεται κλινική υποψία για οξεία ΠΕ, χωρίς δηλαδή την αναμονή για οριστική επιβεβαίωση της διάγνωσης μέσω απεικονιστικών εξετάσεων.

Η ενδοφλέβια «κλασική» μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη αποτελεί ακόμη την προτιμώμενη μορφή αρχικής αντιπηκτικής αγωγής 1) για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min), 2) για ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, 3) για υψηλού κινδύνου ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια (στους οποίους προφανώς μόνο ενδοφλέβια αγωγή μπορεί να χορηγηθεί) και 4) σε εξαιρετικά υπέρβαρους, λιποβαρείς ή ηλικιωμένους ασθενείς. Μια προσαρμοσμένη στο βάρος εφάπαξ ένεση των 80 IU/Kg ακολουθείται από αρχικό ρυθμό έγχυσης 18 IU/Kg. Ο μεταγενέστερος ρυθμός έγχυσης προσαρμόζεται ανάλογα με το χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και με βάση τυποποιημένα νορμογράμματα, προκειμένου να επιτευχθεί και να διατηρηθεί θεραπευτική παράταση της aPTT.

Με την εξαίρεση των παραπάνω περιπτώσεων, η κλασική ηπαρίνη έχει αντικατασταθεί από τις χαμηλού μοριακού βάρους (XMB) ηπαρίνες, οι οποίες χορηγούνται υποδόρια σε δόσεις προσαρμοζόμενες ανάλογα με το βάρος του

ασθενούς. Μετα-ανάλυση 12 μελετών επιβεβαίωσε ότι οι XMB ηπαρίνες είναι εξίσου αποτελεσματικές και εξίσου ασφαλείς με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη.

Η αντιπηκτική αγωγή με μη κλασματοποιημένη ή XMB ηπαρίνη θα πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 5 ημέρες. Τα από του στόματος αντιπηκτικά (ανταγωνιστές Βιταμίνης Κ) θα πρέπει να πρέπει να ξεκινούν όσο το δυνατόν νωρίτερα σε όλους τους αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς, κατά προτίμηση την ίδια μέρα με την έναρξη της ηπαρίνης. Η παρεντερική αντιπηκτική αγωγή μπορεί να διακοπεί μόλις η τιμή ελέγχου του χρόνου προθρομβίνης (INR) παραμείνει στο θεραπευτικό φάσμα τιμών (μεταξύ 2.0 και 3.0) για 2 συνεχόμενες ημέρες.

2) Θρομβόλυση

Τυχαιοποιημένες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε μια περίοδο περίπου 30 ετών (1973-2002) απέδειξαν επανειλημμένα ότι τα θρομβολυτικά φάρμακα λύουν με μεγάλη επιτυχία τη θρομβοεμβολική απόφραξη και μειώνουν άμεσα την πίεση και τις αντιστάσεις στην πνευμονική αρτηρία, με συνακόλουθη αύξηση της καρδιακής παροχής. Συνολικά μέχρι και 92% των ασθενών με ΠΕ φαίνεται να ανταποκρίνονται θετικά στη θρομβόλυση, όπως υποδεικνύεται από την κλινική και υπερηχοκαρδιογραφική βελτίωση μέσα στις πρώτες 36 ώρες. Από την άλλη πλευρά, η θρομβόλυση συνοδεύεται επίσης από ένα σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας. Σύμφωνα με στοιχεία που προέρχονται από τυχαιοποιημένες μελέτες θρομβόλυσης σε οξεία ΠΕ, θα πρέπει να αναμένεται συνολικά ένα ποσοστό μείζονος αιμορραγίας μέχρι και 13% και ένα ποσοστό ενδοκράνιας ή θανατηφόρου αιμορραγίας που προσεγγίζει το 2%. Ευτυχώς, ο κίνδυνος για μεγάλες ή απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες φαίνεται να έχει ελαττωθεί από τότε που άρχισαν να χρησιμοποιούνται μη επεμβατικές μέθοδοι απεικόνισης για τη διαγνωστική προσέγγιση της ΠΕ (δηλ. αξονική τομογραφία έναντι της παλαιάς κλασικής πνευμονικής αγγειογραφίας), δεν έχει όμως εκλείψει. Στο σύνολό τους, τα στοιχεία αυτά και η σύγκριση της αποτελεσματικότητας με τους κινδύνους της θρομβόλυσης υπογραμμίζουν ότι η θρομβόλυση θα πρέπει να προορίζεται για ασθενείς στους οποίους αναμένεται υψηλός κίνδυνος πρόωρου θανάτου λόγω ΠΕ.

«Επί του παρόντος, τα εγκεκριμένα σχήματα για θρομβόλυση σε ΠΕ περιλαμβάνουν:

- 1) Στρεπτοκινάση, 250.000 IU ως δόση εφόδου για 30 λεπτά, ακολουθούμενη από έγχυση 100.000 IU/ώρα για 12-24 ώρες
- 2) Ουροκινάση, 4.400 IU/Kg ως δόση εφόδου για 10

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Αρχική αντιπηκτική αγωγή στην οξεία πνευμονική εμβολή

	Δόση	Συχνότητα	Παρατηρήσεις
Κλασική ηπαρίνη (ενδοφλέβια έγχυση)	80 IU / Kg σωματικού βάρους ως ενδοφλέβια bolus έγχυση, ακολου- θούμενη από συνεχή έγχυση 18 IU/Kg/h	Συνεχής έγχυση	Ρύθμιση της δόσης έγχυσης ώστε aPTT = 1.5 - 2.5 φορές του μάρτυρα Παρακολούθηση αριθμών αιμοπεταλίων κατά την εισα- γωγή και κάθε 48ώρες από την ημέρα 4 έως 14 ή μέχρι τη διακοπή χορήγησης της ηπαρίνης; Διερεύνηση πιθανό- τητας HIT εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων μειωθεί $\geq 50\%$ και/ή συμβεί θρομβωτικό γεγονός
Χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (υποδόριες ενέσεις)			Δεν ενδείκνυνται σε ασθενείς με υπόταση ή shock Παρακολούθηση του παράγοντα αντι-Χα κυρίως σε ασθε- νείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας ή σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια Παρακολούθηση αριθμών αιμοπεταλίων κατά την εισα- γωγή και κάθε 48ώρες από την ημέρα 4 έως 14 ή μέχρι τη διακοπή χορήγησης της ηπαρίνης.
Enoxaparin	mg/kg Ή 1.5 mg/kg	κάθε 12 h 1 φορά ημερησίως	Εάν η κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/min, μείωση της δόσης enoxaparin σε 1 mg/kg 1 φορά ημερησίως; εναλ- λακτικά χορήγηση κλασσικής ηπαρίνης (10)
Tinzaparin	175 U/kg	1 φορά ημερησίως	
Fondaparinux	5 mg (σωματικό βάρος <50 kg); 7.5 mg (σω- ματικό βάρος 50-100 kg); 10 mg (σωματικό βάρος >100 kg)	1 φορά ημερησίως	Αντενδείκνύεται ένα κάθαρση κρεατινίνης <20 mL/min Δεν χρειάζεται παρακολούθηση αριθμού αιμοπεταλίων (19)

Τροποποιημένο από (2)

^aPTT χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης; HIT, θρομβοκυτοπενία επαγόμενη από ηπαρίνη

λεπτά, ακολουθούμενη από δόση 4.400 IU/Kg/ώρα
για 12-24 ώρες

- 3) Αλτεπλάση (ανασυνδυσασμένος ιστικός ενεργοποιητής
του πλασμινογόνου), με έγχυση 100 mg μέσα σε 2
ώρες, με τα πρώτα 10 mg να χορηγούνται συνήθως
ως δόση εφόδου.»

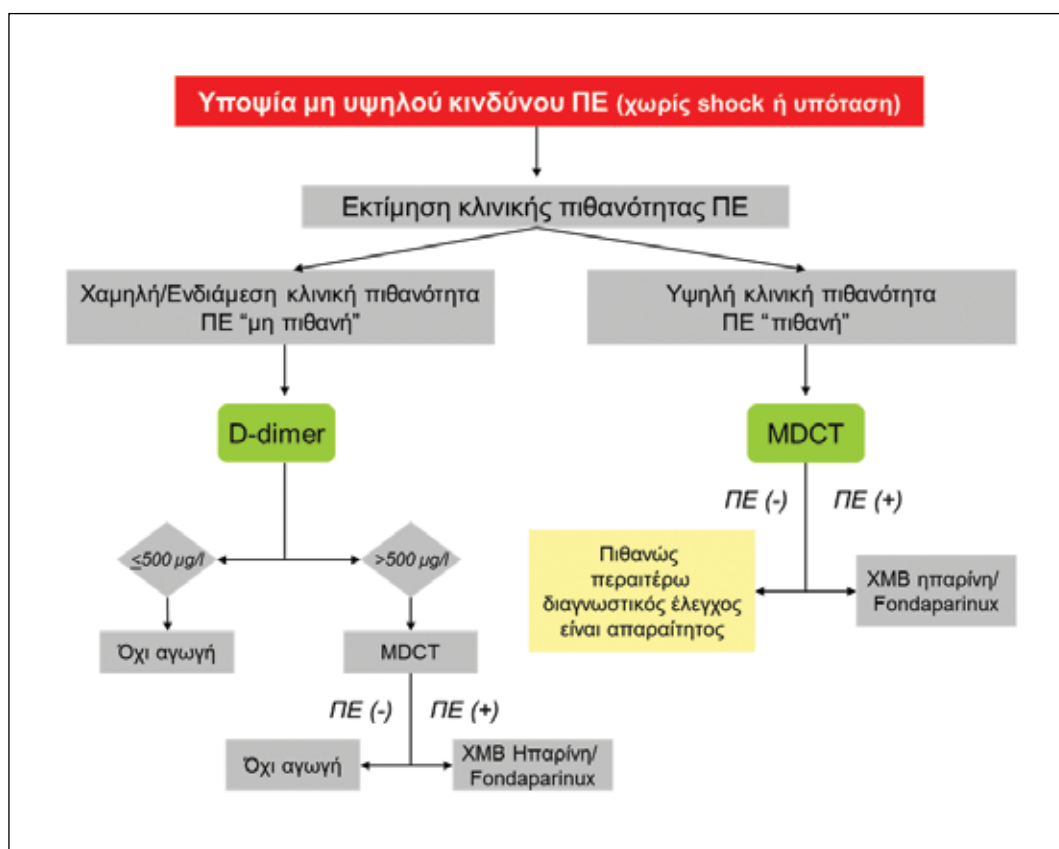
3) Χειρουργική εμβολεκτομή ή διακαθετηριακή λύση/ αναρρόφηση του θρόμβου

Η πνευμονική εμβολεκτομή παρέμενε για πολλές
δεκαετίες ένας σπάνια επιχειρούμενος ultima ratio
χειρισμός διάσωσης, και υπήρχαν περιορισμένα στοι-
χεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια
της. Πρόσφατες τεχνολογικές εξελίξεις στα φορητά
συστήματα εξωσωματικής υποβοήθησης και ιδίως η
έγκαιρη συμμετοχή των καρδιοχειρουργών στα πλαί-
σια της διεπιστημονικής προσέγγισης για την υψηλού
κινδύνου ΠΕ, μπορεί να συμβάλλει ώστε να υπάρξουν

καλύτερα μετεγχειρητικά αποτελέσματα. Εναλλακτικά,
ο διακαθετηριακός τεμαχισμός και αναρρόφηση του
θρόμβου μπορεί να επιχειρηθεί υπό την προϋπόθεση
ότι υπάρχει επαρκής εμπειρία στο κέντρο με αυτές τις
διαδικασίες.

4) Φίλτρα κάτω κοίλης φλέβας

Τα φλεβικά φίλτρα μπορούν να χρησιμοποιηθούν
ως μέσο για την πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη
της ΠΕ. Ωστόσο, τα δεδομένα αναφορικά με τη σχετική
ασφάλεια και αποτελεσματικότητά τους παραμένουν
ασαφή. Επί του παρόντος, τα προσωρινά φίλτρα της
κάτω κοίλης φλέβας μπορεί να έχουν θέση στην πρό-
ληψη της ΠΕ μόνο αν η αντιπηκτική αγωγή έχει από-
λυτη αντένδειξη ή σε περιπτώσεις υποτροπής παρά
τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής στην ενδεδειγμένη
δοσολογία.



ΕΙΚΟΝΑ 3. Διαγνωστική διερεύνηση ασθενών μη-υψηλού κινδύνου ΠΕ

Τροποποιημένο από (1).

ΠΕ; Πνευμονική εμβολή, MDCT; αξονική τομογραφία πολλαπλών ανιχνευτών, ΧΜΒ; χαμηλού μοριακού βάρους

ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

1) Υψηλού κινδύνου ΠΕ

Λαμβάνοντας υπόψη τα υψηλά ποσοστά πρόωρης θνητότητας και του κινδύνου επιπλοκών που συνδέονται με την υψηλού κινδύνου ΠΕ, οι ασθενείς που παρουσιάζουν επίμονη αρτηριακή υπόταση ή σοκ έχουν ανάγκη από άμεση διάγνωση και άμεση φαρμακολογική (π.χ. θρομβόλυση) ή μηχανική (χειρουργική ή διακαθετηριακή) διάνοιξη των αποφραγμένων πνευμονικών αρτηριών. Οι αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με υποψία ΠΕ (υψηλού κινδύνου) θα πρέπει να λάβουν αμέσως ενδοφλέβια την προσαρμοσμένη στο βάρος τους δόση εφόδου μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης εν αναμονή των αποτελεσμάτων του περαιτέρω διαγνωστικού ελέγχου. Εάν η ΠΕ επιβεβαιωθεί, η θρομβόλυση θα πρέπει να χορηγηθεί χωρίς καθυστέρηση. Αν

η θρομβόλυση έχει απόλυτη αντένδειξη ή αποτύχει, είτε η χειρουργική εμβολεκτομή είτε η κατάρτηση ή η αναρρόφηση θρόμβου με καθετήρα αποτελούν πολύτιμες εναλλακτικές λύσεις.

2) Μη-υψηλού κινδύνου ΠΕ

Επί του παρόντος οι ΧΜΒ ηπαρίνες ή το fondaparinux θεωρούνται επαρκής θεραπεία για τους περισσότερους νορμοτασικούς ασθενείς με ΠΕ. Θρομβόλυση γενικά δε συστήνεται ως θεραπευτική επιλογή πρώτης γραμμής.

Έχει προταθεί ότι σε επιλεγμένους ασθενείς με χαμηλού κινδύνου ΠΕ, δηλαδή σε νορμοτασικούς ασθενείς με απουσία δυσλειτουργίας ΔΚ και μυοκαρδιακής βλάβης, η νοσηλεία μπορεί να ολοκληρωθεί πρόωρα και να αντιμετωπιστούν ως εξωτερικοί ασθενείς. Ωστόσο αυτή η επιλογή δε μπορεί να συσταθεί προς το παρόν μέχρις ότου είναι διαθέσιμα περαιτέρω δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την πρακτικότητά της.

ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΥΠΟΤΡΟΠΩΝ

Η ΠΕ και ιδιαίτερα η λεγόμενη «ιδιοπαθής» ΠΕ (επί απουσίας παροδικών προδιαθεσικών παραγόντων όπως χειρουργικές επεμβάσεις, τραυματισμοί, μακρά ακινησία και κατάκλιση εν γένει, λήψη ορμονικών σκευασμάτων, κύηση και λοχεία), θεωρείται μακροχρόνια νόσος και η χρόνια δευτερογενής πρόληψη είναι απαραίτητη. Χωρίς συνεχή αντιπηκτική αγωγή, περίπου το 50% των ασθενών μετά από συμπτωματική εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή ΠΕ μπορεί να υποστούν υποτροπιάζοντα επεισόδια εντός των πρώτων 3 μηνών. Η συχνότητα υποτροπής φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από την αρχική κλινική εκδήλωση της φλεβικής θρομβοεμβολής (πνευμονική εμβολή ή φλεβοθρόμβωση), αλλά οι υποτροπές φλεβικής θρομβοεμβολής είναι τρεις φορές πιο πιθανό να εκδηλωθούν κλινικά ως ΠΕ αν και η αρχική κλινική εκδήλωση ήταν ΠΕ, από ότι αν το αρχικό επεισόδιο ήταν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση.

Η συνιστώμενη διάρκεια της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής μετά από επεισόδιο οξείας ΠΕ αντισταθμίζει τον κίνδυνο αιμορραγίας έναντι του οφέλους από τη λήψη των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ. Κατά κανόνα, η θεραπεία με ανταγωνιστές βιταμίνης Κ θα πρέπει να συνεχίζεται για 3 μήνες μετά από το πρώτο επεισόδιο ΠΕ που προκαλείται από παροδικό προδιαθεσικό παράγοντα (βλ. ανωτέρω) και για τουλάχιστον 3 μήνες για τους ασθενείς με ΠΕ χωρίς εμφανή/παροδική αιτία πρόκλησης. Στην τελευταία ομάδα ασθενών, το ενδεχόμενο χορήγησης από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα (6 με 12 μήνες) θα πρέπει να εξετάζεται σε ατομική βάση για ασθενείς μετά από το πρώτο επεισόδιο ΠΕ εφόσον έχουν χαμηλό κίνδυνο για αιμορραγία. Η επ'

αόριστον από του στόματος αντιπηκτική αγωγή συνιστάται σαφώς για τους περισσότερους ασθενείς με δεύτερο (υποτροπιάζον) επεισόδιο φλεβικής θρομβοεμβολής. Ασθενείς με υψηλού κινδύνου θρομβοφιλία ή ενεργή κακοήθεια είναι επίσης υποψήφιοι για μακροπρόθεσμη αντιπηκτική αγωγή.

Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά που δρουν ανεξάρτητα από τη βιταμίνη Κ ερευνώνται επί του παρόντος για την προφύλαξη και τη θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής. Πρόσφατα, η νταμπιγκατράνη (σε δόση 150 mg δύο φορές τη μέρα) και η ριβαροξαμπάνη (σε δόση 15 mg δύο φορές τη μέρα τις 3 πρώτες εβδομάδες, και κατόπιν (20 mg μία φορά τη μέρα), δοκιμάστηκαν έναντι της βαρφαρίνης (σε δόση προσαρμοσμένη αναλόγως του INR) για τη θεραπεία ασθενών που είχαν υποστεί φλεβική θρομβοεμβολή (3, 4). Το πρωτεύον τελικό σημείο και στις δύο μελέτες ήταν η συχνότητα εμφάνισης υποτροπής της φλεβικής θρομβοεμβολής και σχετιζομένων θανάτων. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της νταμπιγκατράνης ήταν παρόμοια (μη κατώτερη) με εκείνη της βαρφαρίνης, ενώ η ριβαροξαμπάνη έδειξε επίσης συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με το επιπρόσθετο πλεονέκτημα της ελάττωσης των μειζόνων αιμορραγιών. Αν τελικά εγκριθούν για τη θεραπεία και τη μακροχρόνια δευτερογενή προφύλαξη από φλεβική θρομβοεμβολή, τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά μπορούν να απλουστεύσουν τη χρόνια αντιπηκτική αγωγή και να αυξήσουν τη συμμόρφωση των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Management of Acute Pulmonary Embolism: An Update

**Georgios K. Chalikias,
Stavros V. Konstantinides**

Department of Cardiology, Democritus
University of Thrace School of Medicine,
Alexandroupolis, Greece

INTRODUCTION

Pulmonary embolism (PE)-associated morbidity and mortality remain high despite important advances in cardiovascular diagnosis and treatment. The reported annual incidence rate of venous thromboembolism ranges between 23 and 69 cases per 100,000 population, with approximately one third of patients presenting with acute PE and two thirds with deep vein thrombosis (DVT). Case fatality rates vary widely depending on the clinical severity of the thromboembolic episode, but it is estimated that approximately 10% of all patients with acute PE die within the first 1-3 months. In the United States, the estimated venous thromboembolism-related annual mortality amounts to approximately 100,000 deaths. Overall, 1% of hospitalized patients die of acute PE, and 10% of all hospital deaths are PE-related. These epidemiological data underline the importance of an effective approach to acute PE in clinical practice.

A PARADIGM SHIFT IN PE SEVERITY CLASSIFICATION

Acute PE covers a wide spectrum of clinical severity, and the mortality rates during the acute phase range between less than 1% and well over 50% in different studies. The principal pathophysiological factor which determines disease severity and short-term prognosis is the presence or absence of right ventricular (RV) dysfunction and failure resulting from acute pressure overload. Importantly, the extent of RV dysfunction, and of the resulting haemodynamic instability, is only roughly related to thrombus burden and the severity of anatomical obstruction. This complexity is due to the involvement of additional pathophysiological factors such as pulmonary vasoconstriction, platelet activation, and persistent myocardial injury despite maintained coronary flow to the right ventricle. Because of these considerations, contemporary clinical assessment of PE severity is focused on PE-related *early death risk* rather than reflecting the overall volume, shape or distribution of intrapulmonary emboli on pulmonary angiography, computed tomography or lung scan. To emphasize this important change in paradigm, the recently updated ESC guidelines have insisted on replacing potentially misleading terms such as “massive”, “submassive”, and “non-massive” PE, with “high-risk”, “intermediate risk”, and “low-risk” PE (1). Parameters useful for

Correspondence to:

Stavros V. Konstantinides, MD, PhD, FESC
Department of Cardiology
Democritus University of Thrace
University General Hospital
68100 Alexandroupolis, Greece
Phone: +30 25510 76246
Fax: +30 25510 76245
E-mail: skonst@med.duth.gr

risk stratification are i) clinical markers of haemodynamic instability; ii) markers of RV dysfunction; and iii) markers of myocardial injury. Appropriate use of these markers may help classify PE patients as being at high, intermediate or low risk of early death (Table 1).

Clinical Markers Associated with Haemodynamic Status

High-risk PE is defined by the presence of overt RV failure which results in haemodynamic instability, i.e. persistent arterial hypotension (systolic blood pressure <90 mm Hg, or a pressure drop by ≥ 40 mm Hg, for at least 15 minutes) and shock. This condition accounts for less than 5% of all cases of acute PE and constitutes a medical emergency, since it is associated with an at least 15% risk of in-hospital death, particularly during the first few hours after admission. On the other hand, the absence of haemodynamic collapse indicates *non-high-risk* PE, which is generally associated with a more favourable outcome provided that anticoagulation can be instituted without delay. For the physician, it is of crucial importance to make this simple clinical distinction already when confronted with a patient *suspected* of having acute PE, as it will both permit a risk-adjusted diagnostic strategy and guide the initial therapeutic management. The necessity of a rapid initial risk stratification is underlined by the observation that 65% of PE-associated deaths occur during the first hour, and 85% of deaths during the first 2.5 hours after admission.

Markers of Right Ventricular Dysfunction

Echocardiography. High-risk patients with acute PE are identified by clinical assessment during initial evaluation. However, normotensive, "non-high-risk" patients represent

a more challenging subgroup since they may also have an elevated risk of death or major complications if they present with RV dysfunction. Echocardiography is capable of detecting the changes occurring in the morphology and function of the right ventricle as a result of acute pressure overload (2). A number of registries and cohort studies demonstrated an association between various echocardiographic parameters and a poor in-hospital outcome in terms of PE-related death and complications. Nevertheless, the potential prognostic and, particularly, therapeutic implications of cardiac ultrasound findings for the large group of non-high-risk patients with PE remain the subject of debate. The persisting uncertainty is mainly due to the lack of standardisation of the echocardiographic criteria and the absence of adequately powered, controlled studies focusing on normotensive (rather than unselected) patients with PE.

Computed Tomography (CT scan). Four-chamber views of the heart on the multidetector-row CT, which is currently the preferred method for diagnosing PE in most institutions, may detect RV enlargement due to PE. A meta-analysis of two studies (with two different RV/LV diameter thresholds, 1.5 and 1.0) including 191 normotensive patients with PE reported a 58% (95% CI, 51-65%) overall negative and a 57% positive (95% CI, 49-64%) value of RV dilatation on CT for predicting early death.

Natriuretic Peptides. Natriuretic peptides are released as a result of cardiomyocyte stretch and are very sensitive indicators of neurohormonal activation due to ventricular dysfunction. The biologically active C-terminal peptide 77-108 (BNP) and the inactive N-terminal fragment 1-76 (NT-proBNP) are detectable in human plasma, and their levels have been determined and evaluated in patients presenting with acute PE. In general, both BNP and NT-

TABLE 1. Classification of Disease Severity in Acute Pulmonary Embolism.

PE-related early mortality risk	Risk Markers		
	Clinical: Shock or hypotension	RV dysfunction (Echo, MDCT, natriuretic peptides)	Myocardial injury (troponin, H-FABP elevation)
High (> 15%)	+	(+)	(+)
Non-high (3-15%)	-	+	+
		+	-
		-	+
Low (< 1%)	-	-	-

Modified from (1) and updated according to recent data. H-FABP denotes heart-type fatty acid binding protein; MDCT, multidetector computed tomography; PE, pulmonary embolism; RV, right ventricle

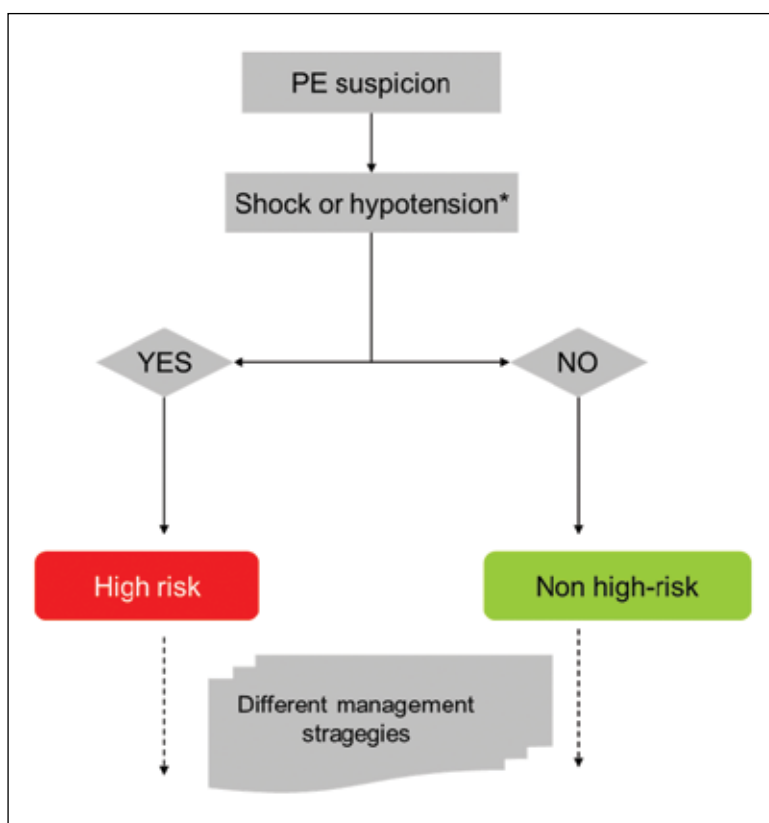


FIGURE 1. Initial risk stratification of acute pulmonary embolism. Modified from (1). *Defined as systolic pressure <90 mm Hg or a pressure drop by > 40 mm Hg for >15minutes
PE denotes pulmonary embolism

proBNP are characterised by extreme prognostic sensitivity and a negative prognostic value. On the other hand, they exhibit a very low specificity and positive prognostic value in the range of 12 to 25%. Furthermore, the appropriate cut-off levels for distinguishing between a “positive” and a “negative” BNP or NT-proBNP test have not yet been prospectively validated.

Markers of Myocardial Injury

Cardiac Troponins. Elevated cardiac troponin I or T levels, a sensitive and specific indicator of myocardial cell damage and microscopic myocardial necrosis, are found in up to 50% of patients with acute PE. Twenty studies published since 1998 with a total of 1985 patients were included in a meta-analysis which could show that cardiac troponin elevation was associated with an increased risk of death and major adverse events in the acute phase. Cardiac troponins appear to possess a high negative predictive value of 97-100%, and it has thus been proposed that

normal troponin levels may rule out an adverse outcome in patients with PE. At the other end of the severity spectrum, the positive predictive value of cardiac troponin I or T elevation has been consistently low in cohort studies, so that troponin elevation does not necessarily indicate a poor prognosis. Thus, based on the available data, the current opinion is that troponin elevation *alone* does not suffice to risk stratify normotensive patients with PE, and particularly to identify intermediate-risk patients who might necessitate early aggressive (for example, thrombolytic) treatment. A large ongoing randomised trial is currently investigating whether normotensive patients with right ventricular dysfunction, detected by echocardiography or CT, *plus* evidence of myocardial injury indicated by a positive troponin test, may benefit from early thrombolytic treatment (3).

Integrated Clinical Scores

Several clinical and laboratory variables may be of value in PE management since they appear to have prognostic

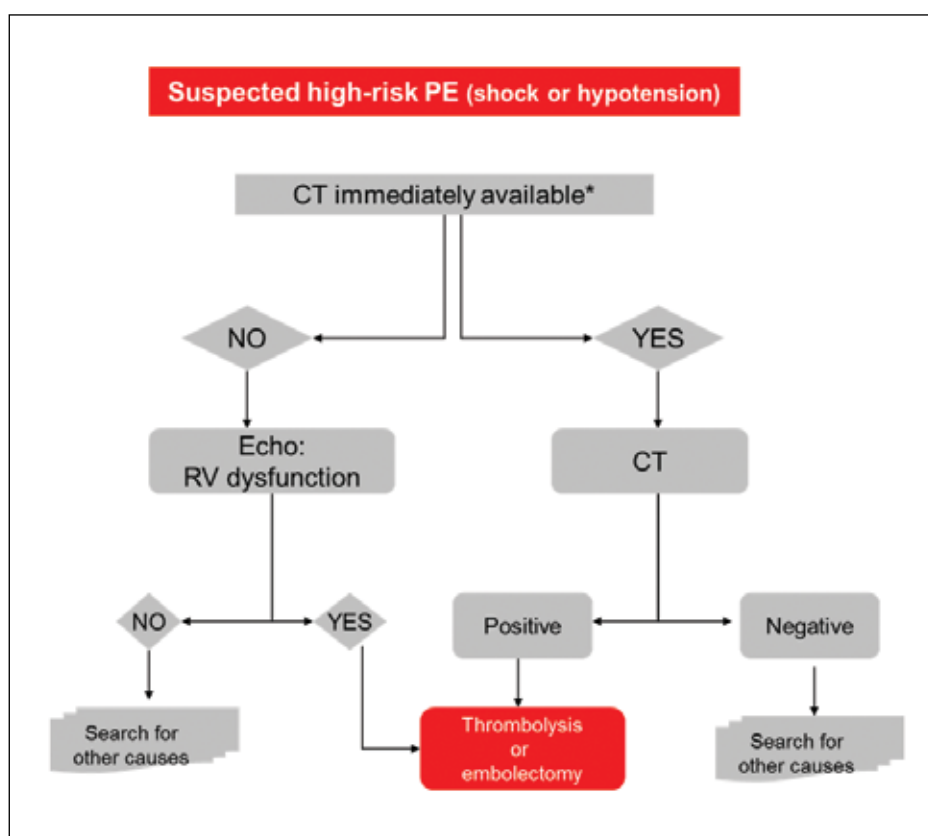


FIGURE 2. Diagnostic workup of suspected high-risk PE patients. Modified from (1). * If computed tomographic tomography / pulmonary angiography is available on site and the patient's haemodynamic status allows this diagnostic test. CT denotes computed tomography, RV right ventricle

significance. Many of them are related to the preexisting condition and comorbidities of the individual patient rather than to the severity of the PE episode itself. For example, in a large international registry, age >70 years, cancer, congestive heart failure, and chronic obstructive pulmonary disease were identified as prognostic factors. More recently, the Pulmonary Embolism Severity Index or PESI (Table 2) was proposed and successfully validated in large populations of patients with PE. The index appears capable of reliably identifying patients with very low rates of adverse events.

TREATMENT OF ACUTE PE

Initial Anticoagulation

Anticoagulant treatment (Table 3) should be administered to all patients upon clinical suspicion of acute PE, i.e. without awaiting definitive confirmation

by imaging procedures. Intravenous unfractionated heparin is the preferred mode of initial anticoagulation 1) for patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 ml/min); 2) for patients at high risk of bleeding; 3) for high-risk, hypotensive patients; and, as a rule, 4) for extremely overweight, underweight, or old patients. A weight-adjusted bolus injection of 80 U/kg is followed by an infusion rate of 18 U/kg per hour. Subsequent infusion rates are adjusted using activated partial thromboplastin time (aPTT)-based normograms in order to achieve and maintain therapeutic aPTT prolongation. The aPTT should be measured 4 to 6 hours after the bolus injection, and subsequently 3 hours after each dose adjustment, or once daily when the target dose has been reached.

With the exception of the above circumstances, unfractionated heparin has largely been replaced by low molecular-weight heparin (LMWH) or fondaparinux given subcutaneously at weight-adjusted doses. A meta-analysis

TABLE 2. The Pulmonary Embolism Severity Index

Pulmonary Embolism Severity Index	
Variable	Points
Age	1/year
Male sex	10
History of cancer	30
History of heart failure	10
History of chronic lung disease	10
Pulse rate > 110 beats/min	20
Systolic blood pressure < 100 mm Hg	30
Respiratory rate > 30 breaths/min	20
Body temperature < 36° C	20
Altered mental status (disorientation, confusion, somnolence)	60
Arterial oxyhaemoglobin saturation < 90 %	20

Adapted from (64), the Index is based on routinely collected clinical parameters at presentation. Risk categories (30-days all-cause mortality %): Class I, <65 points (0%); class II, 66-85 points (1%); class III, 86-105 points (3.1%); class IV, 106-125 points (10.4%); and class V, >125 points (24.4%). Patients in risk classes I and II are defined as low-risk.

of 12 trials confirmed that LMWH are at least as efficacious and at least as safe as unfractionated heparin. Routine anticoagulation monitoring, i.e. measurement of anti-factor Xa levels, is not necessary in patients receiving LMWH.

Anticoagulation with unfractionated heparin or LMWH should be continued for at least 5 days. Oral anticoagulants (vitamin K antagonists) should be initiated as soon as possible in all haemodynamically stable patients, preferably on the same day as heparin. Parenteral anticoagulation can be stopped as soon as the international normalised ratio (INR) has been in the therapeutic range (between 2.0 and 3.0) on 2 consecutive days.

Thrombolysis

Randomised trials performed over a 30-year period have consistently shown that thrombolytic therapy of PE effectively resolves thromboembolic obstruction and promptly reduces pulmonary artery pressure and resistance with a concomitant increase in cardiac output. Overall, up to 92% of patients with PE appear to respond favourably to thrombolysis as indicated by clinical and echocardiographic improvement within the first 36 hours. The greatest benefit is observed when treatment is initiated within 48 hours of symptom onset, but thrombolysis can

still be useful in patients who have had symptoms for 6 to 14 days. On the other hand, thrombolysis also carries a significant bleeding risk. According to the data derived from thrombolysis trials in acute PE, a cumulative rate of major bleeding of up to 13% and a rate of intracranial and/or fatal hemorrhage reaching 2% should be anticipated, although the risk of major or life-threatening bleeding may be lower if noninvasive imaging methods are used in the diagnostic workup of PE. Taken together, these data underline that thrombolysis should be reserved for patients in whom a high risk of *early* PE-related death is anticipated. Currently approved thrombolytic regimens for PE include:

1. streptokinase, 250,000 IU as a loading dose over 30 min, followed by an infusion of 100,000 IU/h over 12-24 hours;
2. urokinase, 4,400 IU/kg as a loading dose over 10 minutes, followed by 4,400 IU/kg/h over 12-24 hours; and
3. alteplase (recombinant tissue plasminogen activator), 100 mg infusion over 2 hours, with the first 10 mg usually given as bolus injection.

Surgical or catheter-based embolectomy

Pulmonary embolectomy remained a rarely performed rescue operation over several decades, and limited data existed regarding its efficacy and safety. Recent technical advances in transportable extracorporeal assist systems, and particularly the timely involvement of the cardiac surgeon as part of an interdisciplinary approach to high-risk PE, may contribute to better postoperative outcomes. Currently, pulmonary embolectomy is a recommended therapeutic option in patients with high-risk PE in whom there are absolute contraindications to thrombolysis, or if thrombolysis has failed. Alternatively, catheter embolectomy or thrombus fragmentation may be considered, provided that there is adequate experience with these modalities on site.

Inferior vena cava filters

Cava filters may be used as a means of primary or secondary prevention. However, the data about their relative safety and efficacy remain inconclusive. Comparison with therapeutic anticoagulation has to take into account the fact that the latter treatment is very effective in preventing recurrent thromboembolism in patients treated for symptomatic PE. For example, recurrence rates under effective anticoagulation are in the range

TABLE 3. Initial Anticoagulation for Acute Pulmonary Embolism.

	Dosage	Interval	Remarks
Unfractionated heparin (intravenous infusion)	80 IU per kilogram of body weight as an intravenous bolus, followed by infusion at the rate of 18 IU/Kg/h	Continuous infusion	Adjust infusion rate to maintain aPTT between 1.5 and 2.5 times control, corresponding to therapeutic heparin levels (0.3 to 0.7 IU per milliliter by factor Xa inhibition) Monitor platelet count at baseline and every other day from day 4 to 14 or until heparin is stopped. Investigate for HIT if platelet count falls by ≥ 50 percent and/or a thrombotic event occurs. LMWH not tested and thus not recommended for patients with arterial hypotension or shock Monitoring of anti-Factor Xa levels may be helpful in patients at increased risk of bleeding, particularly those with moderate or severe renal impairment. The need for monitoring anti-Xa levels in pregnancy remains controversial. Monitor platelet count at baseline and every 2 to 4 days from day 4 to 14 or until heparin is stopped.*
Low molecular-weight heparins (subcutaneous injection)			
Enoxaparin	mg/kg Or 1.5 mg/kg	every 12 h once daily	If creatinine clearance <30 mL/min, reduce enoxaparin dosage to 1 mg/kg once daily; consider unfractionated heparin infusion as an alternative
Tinzaparin	175 U/kg	once daily	
Fondaparinux	5 mg (body weight <50 kg); 7.5 mg (body weight 50-100 kg); 10 mg (body weight >100 kg)	once daily	Contraindicated if creatinine clearance <20 mL/min No routine platelet monitoring

Adapted from with permission.

^aPTT denotes partial thromboplastin time; HIT, heparin-induced thrombocytopenia; LMWH, low-molecular-weight heparins.

*This recommendation applies to postoperative patients and to medical or obstetric patients recently (within 100 days) exposed to unfractionated heparin (4, 5). For medical or obstetric patients who have only received low-molecular-weight heparin, some authorities recommend no routine platelet count monitoring (4).

of 3% even in the presence of free-floating thrombi in the proximal leg veins, and fatal PE occurs in 0.4–1.5% of patients during treatment with heparin or warfarin. At present, temporary inferior vena cava filters have a role in the prevention of PE only if anticoagulation is absolutely contraindicated, or in cases of recurrence in spite of adequate medical treatment.

INTEGRATED, RISK-ADJUSTED MANAGEMENT STRATEGY

High-risk PE. In view of the high early mortality and complication risk associated with high-risk PE, existing guidelines and the vast majority of clinicians agree that patients who present with persistent arterial hypotension

or shock are in need of immediate pharmacologic (e.g. thrombolysis) or mechanical (surgical or catheter-based) recanalisation of the occluded pulmonary arteries. The decision to implement such an aggressive treatment with potential life-threatening complications is usually made on the basis of emergency CT pulmonary angiography. However, CT angiography may not be readily available or feasible in a highly unstable patient. Under such circumstances, bedside echocardiography is an acceptable alternative. If a floating thrombus-in-transit from the venous system is detected in a right heart chamber by transthoracic echocardiography, immediate treatment is needed instead of further diagnostic testing.

Pooled data from 5 trials which included haemodynamically unstable patients suggested a significant reduction of death or PE recurrence after thrombolysis

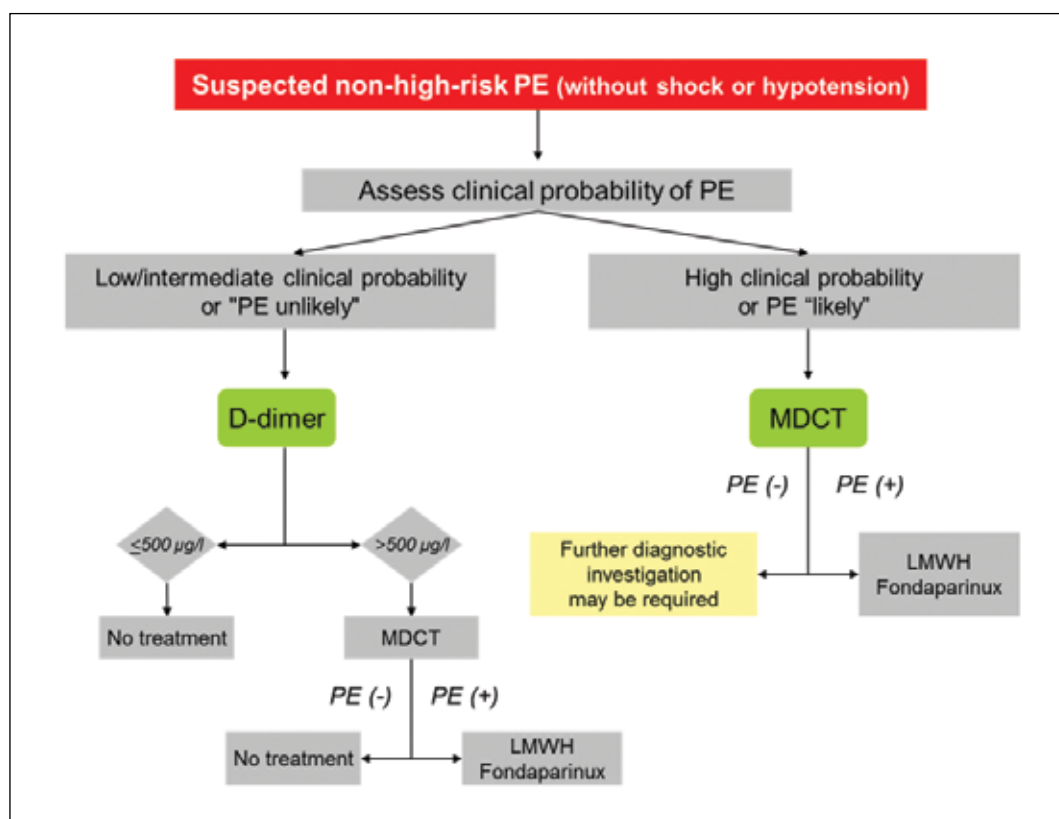


FIGURE 3. Diagnostic workup of suspected non-high-risk PE. Modified from (1). MDCT denotes multi-detector computed tomography, PE; pulmonary embolism

in this group. Thus, haemodynamically unstable patients with suspected high-risk PE should immediately receive a weight-adjusted bolus of unfractionated heparin while awaiting the results of further diagnostic work-up; if PE is confirmed, thrombolysis should be administered without delay. If thrombolysis is absolutely contraindicated or has failed, surgical embolectomy or catheter-based thrombus fragmentation or suction is a valuable alternative.

Non-High-Risk PE

At present, low-molecular-weight heparin or fondaparinux is considered adequate treatment for most normotensive patients with pulmonary embolism. Routine thrombolysis is generally not recommended as a first-line therapeutic option, irrespective of the echocardiographic (or CT) findings or the biomarker levels. However, based on the results of the largest randomised thrombolysis trial to date, early thrombolysis may be considered in selected intermediate-risk patients (i.e. those with evidence of RV dysfunction or myocardial injury), if they have a high

risk of death (due, for example, to pre-existing heart or respiratory failure) and absence of contraindications to thrombolytic agents. A large multinational randomised trial has set out to determine whether normotensive, intermediate-risk patients with right ventricular dysfunction, detected by echocardiography or CT, *plus* evidence of myocardial injury indicated by a positive troponin test, may benefit from early thrombolytic treatment (3). The primary efficacy end point is a clinical composite end point of all-cause mortality or haemodynamic collapse within the first 7 days. Safety end points are total strokes (intracranial haemorrhage or ischaemic stroke) within 7 days, and major bleeds (other than intracranial haemorrhage) within 7 days. Six-month follow-up is also being conducted. This study has enrolled a total of 1,000 patients and will be presented in early 2013.

It has been proposed that selected patients with low-risk PE (i.e. normotensive patients with neither RV dysfunction nor myocardial injury) can be discharged early and treated as outpatients. However, current evi-

dence suggests that only a small proportion of patients with PE may be eligible for home treatment. Thus, this management option cannot be recommended at present until further data become available regarding its safety and practicability.

PE RECURRENCE AND LONG-TERM SECONDARY PROPHYLAXIS

Pulmonary embolism and particularly unprovoked PE is considered a lifelong disease, and chronic secondary prophylaxis is necessary. Without continuing anticoagulation, as many as 50% of patients with symptomatic proximal deep vein thrombosis or PE may suffer a recurrent episode within the first 3 months. The frequency of recurrence appears to be independent of the initial clinical manifestation of venous thromboembolism, but recurrent venous thromboembolism is three times more likely to present as PE if the initial clinical event was PE than if it was deep vein thrombosis. The available data indicate that the long-term recurrence rate may be 30% or even higher after 8-10 years, and it was found that indefinite treatment might be capable of reducing the risk for recurrent thromboembolism by up to 90%. Thus, oral anticoagulants (vitamin K antagonists) are highly effective in preventing recurrent thromboembolism, but they do not eliminate the risk of subsequent recurrence after their discontinuation, regardless of the duration of treatment. On the other hand, the benefits of chronic oral anticoagulation are partly offset by the increased risk of major bleeding.

In view of these considerations, the recommended duration of oral anticoagulation after an episode of acute PE weighs the risk versus benefits of vitamin K antagonists. As a rule, treatment with vitamin K antagonists should be continued for 3 months after a first episode of PE

triggered by a transient risk factor (trauma, surgery, immobilisation, pregnancy, contraceptive use or hormonal replacement therapy), and for *at least 3 months* for patients with unprovoked PE. Indefinite oral anticoagulation should be considered and discussed on an individual basis for patients with a first manifestation of unprovoked PE and a low risk of bleeding, and it is clearly recommended for most patients with a second unprovoked episode of venous thromboembolism. Patients with high-risk thrombophilia or active cancer are also candidates for long-term oral anticoagulation.

Novel, vitamin K-independent oral anticoagulants are currently under investigation for both prophylaxis and treatment of venous thromboembolism. In particular, the selective oral thrombin inhibitor dabigatran and the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban have yielded promising data in phase III clinical trials. If eventually approved for the treatment and long-term secondary prophylaxis of venous thromboembolism, the new oral anticoagulants may simplify chronic anticoagulation and increase patient compliance.

REFERENCES

1. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides SV, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29:2276-315.
2. Konstantinides S. Clinical practice. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008; 359:2804-13.
3. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366:1287-97.
4. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361:2342-52.

Θεραπεία της φυματίωσης

**Κώστας Κωνσταντίνου¹,
Απόστολος Παπαβασιλείου²,
Σταύρος Κωνσταντόπουλος³**

¹Συντονιστής Διευθυντής Αντιφυματικού
Τμήματος Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

²Διευθυντής Αντιφυματικού Τμήματος
Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

³Ομότιμος Καθηγητής Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΤΑ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

- 1. Πρωτεύοντα:** Η – ισονιαζίδη (INH) 5mg/kg/ημ (max 300mg)
R - ριφαμπικίνη (RIF) 10mg/kg/ημ (max 600mg)
Z – πυραζιναμίδα (PZA) 20-30mg/kg/ημ (max 2000mg)
Ε – εθαμβουτόλη (EMB) 15-25mg/kg/ημ (max 1600mg)
- 2. Δευτερεύοντα:** Καπρεομυκίνη (Cm) 15 mg/kg/ημ (max 1000mg)
Αμικασίνη (Am) 15mg/kg/ημ (max 1000mg)
Καναμυκίνη (Km) 15mg/kg/ημ (max 1000mg)
Στρεπτομυκίνη (SM) 15mg/kg/ημ (max 1000mg)
Μοξιφλοξασίνη (Mfx) 400mg/ημ
Λεβοφλοξασίνη (Lfx) 750-1000mg/ημ
Εθειοναμίδα (Eto) 15-20mg/kg/ημ (max 1000mg)
Κυκλοσερίνη (Cs) 10-15mg/kg/ημ (max 1000mg)
Παρααμυνοσαλικυλικό οξύ (PAS) 8-12g/ημ
- 3. Εναλλακτικά – σε απελπιστικές καταστάσεις:**
Λινεζολίδα (Lzd) 600mg/ημ, Κλοφαζιμίνη (Cfz) 100-200mg/ημ, Ιμιπενέμη/
σιλαστατίνη (Ipm/Clm) 1000mg x2/ημ, Ριφαμπουτίνη 5mg/kg/ημ (300-
450 mg/ημ), Υψηλή δόση ισονιαζίδης (INH) 15mg/kg/ημ, θειοριδαζίνη
(Tdz) 25mg x3/ημ, θειακεταζόνη (Thz) 150mg/ημ, Αμοξυκυκλίνη/κλα-
βουλανικό οξύ (Amx/Clv) 875/125 mg x2/ημ^{5,7,16-18}

ΔΙΑΣΤΑΥΡΟΥΜΕΝΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

Σε ανθεκτικότητα στη μικρή συγκέντρωση (0,2) της ισονιαζίδης (INH) παρατηρείται και ανθεκτικότητα στην εθειοναμίδα (Eto) και αντίστροφα.

Σε ανθεκτικότητα στη ριφαμπικίνη (RIF) παρατηρείται κατά 80% και πλέον ανθεκτικότητα και στη ριφαμπουτίνη (Rfb).

Ανθεκτικότητα στην αμικασίνη (Am) δίνει ανθεκτικότητα και στην καναμυκίνη (Km) και αντίστροφα.

Παρατηρείται διασταυρούμενη ανθεκτικότητα σε όλες τις κινολόνες (αν και μελέτες συμπεραίνουν ότι σε in vitro αντοχή της οφλοξασίνης μπορεί να παραμένει δραστική η μοξιφλοξασίνη (Mfx))⁷

Η Εθειοναμίδα (Eto) και η θειακεταζόνη (Thz) παρουσιάζουν μερική διασταυρούμενη ανθεκτικότητα¹⁷

Αλληλογραφία:

Κώστας Κωνσταντίνου
Συντονιστής Διευθυντής Αντιφυματικού
Τμήματος Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»
e-mail: kgkon@yahoo.com

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Θεραπεία εκλογής της πνευμονικής και εξωπνευμονικής φυματίωσης σε περιπτώσεις ασθενών που δεν έχουν λάβει θεραπεία στο παρελθόν (τόσο οι ίδιοι όσο και η πηγή-εστία της λοίμωξης), για HIV (-) και HIV (+) ασθενείς, είναι το 4πλο σχήμα με ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, πυραζιναμίδα και εθαμβουτόλη γνωστό και ως HRZE με τις παρακάτω δοσολογίες και αν είναι δυνατό υπό άμεση καθημερινή επίβλεψη της θεραπείας:

H – (INH) 5mg/kg/ημ, max 300mg

R – (RIF) 10mg/kg/ημ, max 600mg

Z – (PZA) 20-30mg/kg/ημ, max 2000mg

E – (EMB) 25mg/kg/ημ το πρώτο δίμηνο και μετά 15mg/kg/ημ, max 1600mg

Εναλλακτικά διαλείποντα σχήματα χορήγησης θεραπείας υπό άμεση επίβλεψη θεραπείας (DOT) σε νέες περιπτώσεις ασθενών χωρίς θεραπεία στο παρελθόν και στέλεχος πλήρως ευαίσθητο^{3,5}

Αρχική φάση θεραπείας Θεραπείας	Συνεχιζόμενη φάση Θεραπείας
1 Καθημερινά HRZE 8 εβδομάδες – 56 δόσεις στην κανονικά ημερήσια δόση	3 φορές την εβδομάδα 18-26 εβδομάδες, 54-78 δόσεις H 15mg/kg/ημ, max 900mg R 10mg/kg/ημ, max 600mg
2 3 φορές την εβδομάδα 8 εβδομάδες – 24 δόσεις H 15mg/kg/ημ, max 900mg R 10mg/kg/ημ, max 600mg Z 33-40mg/kg/ημ, max 3000mg E 26-31mg/kg/ημ, max 2400mg	3 φορές την εβδομάδα 18-26 εβδομάδες, 54-78 δόσεις H 15mg/kg/ημ, max 900mg R 10mg/kg/ημ, max 600mg Όχι επί HIV (+)
Όχι επί HIV (+)	

Όλα τα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα χορηγούνται με άδειο στομάχι, 2 ώρες μακριά από αντιόξινα με αλουμίνιο, όλα μαζί άπαξ ημερησίως, επειδή ο μέσος χρόνος πολλαπλασιασμού του μυκοβακτηριδίου είναι 20 ώρες αλλά και για καλύτερη συμμόρφωση του ασθενούς. Οι διαιρούμενες δόσεις πρέπει να αποφεύγονται^{1,2,4,19}. Προσοχή στη χορήγηση της RIF με άλλα φάρμακα επειδή επιταχύνει το μεταβολισμό τους και απαιτείται τροποποίηση της δόσης τους (π.χ. αντιδιαβητικά, αντισυλλληπτικά, αντιπηκτικά, στεροειδή, διγοξίνη, αντιυπερτασικά κ.λπ.).

Το πρώτο δίμηνο της θεραπείας (8 εβδομάδες – 56 δόσεις) θεωρείται ως αρχική φάση. Κατά τη φάση αυτή χορηγούνται και τα τέσσερα φάρμακα άπαξ ημερησίως και αναμένουμε τον έλεγχο ευαισθησίας τόσο από τον μοριακό έλεγχο (σε 2-3 ημέρες) όσο και από τον συμβατικό έλεγχο ο οποίος είναι πιο αξιόπιστος (σε 1 μήνα μετά από απομόνωση και ταυτοποίηση σε υγρή καλλιέργεια MGIT και περίπου στο δίμηνο από στέρεα καλλιέργεια Lowenstein-Jensen). Εφόσον το στέλεχος αποδειχθεί (με την ταυτοποίηση) ότι είναι μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης (και όχι άτυπο μυκοβακτηρίδιο) και βρεθεί πλήρως ευαίσθητο στα χορηγούμενα φάρμακα, **μετά το πρώτο δίμηνο, ακολουθεί η συνεχιζόμενη φάση θεραπείας.** Απαραίτητη προϋπόθεση είναι ο ασθενής να παρουσιάζει 1) κλινική βελτίωση, 2) απεικονιστική βελτίωση, 3) τρεις αρνητικές εξετάσεις πτυέλων ή άλλου υλικού και 4) το στέλεχος να είναι πλήρως ευαίσθητο στα φάρμακα. Αν το στέλεχος βρεθεί πλήρως ευαίσθητο αλλά ο ασθενής δεν παρουσιάζει κλινική και απεικονιστική βελτίωση δεν θα διακόπτεται κανένα φάρμακο και ο ασθενής θα επανεκτιμάται από εξειδικευμένο ιατρό στη φυματίωση.

Η συνεχιζόμενη φάση διαρκεί τουλάχιστον 4 μήνες (18 εβδομάδες - 126 δόσεις) με τη χορήγηση του σχήματος HR στις ίδιες δόσεις (με την προϋπόθεση πάντα, ότι το στέλεχος είναι πλήρως ευαίσθητο, ο ασθενής βελτιώνεται σημαντικά και έχει αρνητικά πτύελα).

Σε περίπτωση που ο ασθενής έχει εκτεταμένη νόσο ή έχει σπηλαιώδη φυματίωση ή έχει θετικές καλλιέργειες μετά από 2μηνη θεραπεία, η συνεχιζόμενη φάση θα διαρκεί τουλάχιστον 7 μήνες (26 εβδομάδες – 182 δόσεις) και άρα η συνολική θεραπεία τουλάχιστον 9 μήνες (34 εβδομάδες – 238 δόσεις)^{3,6}

Οι ασθενείς με εξωπνευμονική φυματίωση πρέπει να θεραπεύονται με το ίδιο standard σχήμα HRZE με τις παρακάτω εξαιρέσεις: Η φυματίωση του ΚΝΣ και η μηνιγγίτιδα, η των οστών και αρθρώσεων καθώς και η λεμφαδενίτιδα του μεσοθωρακίου είναι προτιμότερο να θεραπεύονται τουλάχιστον 9 και κατά προτίμηση 12 μήνες^{4,5}.

Τα στεροειδή χορηγούνται κυρίως στην εξωπνευμονική φυματίωση και συγκεκριμένα μηνιγγίτιδα - βλάβη του ΚΝΣ, περικαρδίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα, λεμφαδενίτιδα με πίεση βρόγχου και σε επαπειλούμενη για τη ζωή κλινική εικόνα με αιματογενή διασπορά – κεχροειδή φυματίωση, σε δόσεις 35-40 mg πρεδνιζόνης ημερησίως.

Ασθενής με ενεργό φυματίωση αλλά με αρνητικές καλλιέργειες (άρα δεν υπάρχει test ευαισθησίας) στην αρχική φάση θεραπείας, το πρώτο δίμηνο, θα πάρει και τα 4 φάρμακα (HRZE) και στη συνεχιζόμενη φάση θεραπείας, για 4 μήνες ακόμη, θα λάβει ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη και

εθαμβουτόλη λόγω της σοβαρής πιθανότητας να παρουσιάζει αντοχή στην ισονιαζίδη.

Ασθενής με μεγάλο κίνδυνο αποτυχίας ή υποτροπής – αναζωπύρωσης όπως: εκτεταμένη νόσος, σπηλαιώδης TB, θετική καλλιέργεια μετά 2μηνο θεραπεία, φαρμακευτική δυσανεξία, προβλήματα συμμόρφωσης, σωματικό βάρος χαμηλότερο από 10% του ιδανικού, πρέπει να λάβει τουλάχιστον 9μηνη θεραπεία^{6,14}.

Η αναζωπύρωση είναι μία κλινική οντότητα κατά την οποία μετά από επιτυχή συμπλήρωση της θεραπείας με αρνητικοποίηση των καλλιέργειών, ο ασθενής παρουσιάζει υποτροπή με νέες θετικές καλλιέργειες ή κλινική και ακτινολογική επιδείνωση συμβατή με ενεργό νόσο. Συνήθως εμφανίζεται μετά από 6-12 μήνες. Αυτή οφείλεται συνήθως σε αρχικά εκτεταμένη νόσο, η οποία δεν ελέγχθηκε και ο ασθενής δεν αποστειρώθηκε με κατάλληλη θεραπευτική αγωγή για επαρκές χρονικό διάστημα. Στην περίπτωση που το στέλεχος ήταν ευαίσθητο στα φάρμακα, η δοσολογία σωστή και η συμμόρφωση του ασθενούς αναμφισβήτητη τότε χορηγείται ξανά το ίδιο σχήμα (τουλάχιστον 12 μήνες με ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη) και αναμένεται η νέα ευαισθησία, από τον μοριακό κυρίως αλλά και συμβατικό έλεγχο. Όταν δεν είναι εφικτό να γνωρίζουμε την προηγούμενη θεραπεία που έλαβε και σε αναμονή του μοριακού ελέγχου ευαισθησίας χορηγούμε σχήμα με τα 5 φάρμακα HRZES.

Σε διαφορετική περίπτωση, όταν κινδυνεύει η ζωή του ασθενή (βαριά κλινική κατάσταση, προσβολή ΚΝΣ, ανοσοκαταστολή ή αναπνευστική ανεπάρκεια), χορηγείται το αρχικό θεραπευτικό σχήμα μαζί με τουλάχιστον 4 νέα φάρμακα, τα οποία δεν έχει πάρει κατά το παρελθόν, μέχρι να ληφθεί το νέο test ευαισθησίας.⁵ Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι προτιμότερο να συμβουλευόμαστε έμπειρο στη θεραπεία της φυματίωσης.

Μεγάλη προσοχή απαιτείται στην χορήγηση της πυριδοξίνης - B₆ γιατί ανταγωνίζεται πλήρως τη ισονιαζίδη (H) mg προς mg^{11,12}. Συνιστάται σε ημερήσια δόση 10-25 mg ή 50 mg δύο φορές την εβδομάδα σε σακχαρώδη διαβήτη, αλκοολισμό, εγκυμοσύνη, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, κακοήθεια, AIDS και ψύχωση

Σε απομόνωση και ταυτοποίηση *M. bovis* (βόειος τύπος) συνήθως μετά από θεραπευτική έκχυση BCG σε καρκίνο ουροδόχου κύστης, χορηγείται το θεραπευτικό σχήμα HRE το πρώτο 2μηνο και εφόσον το στέλεχος βρεθεί πλήρως ευαίσθητο στην ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη συνεχίζεται για τουλάχιστον 7 μήνες ακόμα η χορήγηση HR. Το *M. bovis* είναι πάντα ανθεκτικό στην πυραζιναμίδα⁶.

Σε εγκυμοσύνη και φυματίωση χορηγείται HRE για τουλάχιστον 9 μήνες. Πυραζιναμίδα, ενέσιμες αμινογλυκοσίδες, καπρεομυκίνη και κινολόνες αποκλείονται λόγω

τερατογόνου δράσης. Ο θηλασμός ενθαρρύνεται με συγχορήγηση B₆ σε δόση 15-25 mg ημερησίως⁷.

Σε έλλειψη του ενζύμου G6PD χορηγείται σχήμα RZE για 6- 9 μήνες τουλάχιστον εφόσον το στέλεχος βρεθεί πλήρως ευαίσθητο στα φάρμακα ή RZE το πρώτο 2μηνο και μετά RE για άλλους 10 μήνες. (Η ισονιαζίδη, οι κινολόνες και τα ενέσιμα ενέχονται για αιμόλυση).

Σε σοβαρή ηπατική νόσο και φυματίωση με άνοδο των τρανσαμινασών λιγότερο από το τριπλάσιο χορηγείται ένα ηπατοτοξικό φάρμακο. Προτιμάται η ριφαμπικίνη ως λιγότερο ηπατοτοξικό. Αν όμως υπάρχει υπερχολρυθριναιμία προτιμάται η ισονιαζίδη. Ένα αποδεκτό σχήμα περιλαμβάνει: ριφαμπικίνη, εθαμβουτόλη, λεβοφλοξασίνη και ένα ενέσιμο (αμικασίνη ή καπρεομυκίνη για τουλάχιστον 3 μήνες), 12 μήνες συνολικά εφόσον το στέλεχος βρεθεί ευαίσθητο. Σε πολύ σοβαρή ηπατική νόσο με ηπατική ανεπάρκεια, χορηγείται σχήμα χωρίς ηπατοτοξικό φάρμακο με εθαμβουτόλη, λεβοφλοξασίνη, ενέσιμο (αμικασίνη ή καπρεομυκίνη για 6 μήνες) και κυκλοσερίνη 24 μήνες συνολικά με στέλεχος ευαίσθητο. Όταν υπάρχει ιστορικό ηπατίτιδας B ή C (φορείς) χωρίς άνοδο των τρανσαμινασών χορηγείται σχήμα HRE το πρώτο 2μηνο και εφόσον το στέλεχος είναι ευαίσθητο συνεχίζεται η θεραπεία με HR για ακόμη 7 μήνες^{7,15}. Η φυματίωση από μόνη της μπορεί να προσβάλει το ήπαρ και να δίνει αυξημένες τρανσαμινάσες που υποχωρούν πλήρως με την αντιφυματική θεραπεία.

Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και φυματίωση με κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min αλλά και οι ασθενείς υπό αιμοκάθαρση λαμβάνουν **καθημερινά** τα παρακάτω φάρμακα στην προβλεπόμενη από το σωματικό τους βάρος δόση: ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, μοξιφλοξασίνη, εθειοναμίδα, λινεζολίδα, κλοφαζιμίνη. **Τρεις φορές εβδομαδιαίως** στην κανονική τους δόση χορηγούνται: η εθαμβουτόλη και η πυραζιναμίδα. Οι αμινογλυκοσίδες και καπρεομυκίνη χορηγούνται σε δόση 12-15 mg/kg δύο-τρεις φορές εβδομαδιαίως. Η κυκλοσερίνη χορηγείται καθημερινά σε δόση 250 mg ή τρεις φορές την εβδομάδα σε δόση 500 mg. Το PAS χορηγείται καθημερινά σε δόση 4g x2. Η ιμιπενέμη/σιλαστατίνη χορηγείται σε δόση 500 mg x3 με κάθαρση κρεατινίνης 20-40 ml/min ενώ σε κάθαρση <20 ml χορηγείται σε δόση 500 mg x2⁷.

Στην περίπτωση HIV (+) ασθενών το γνωστό 4πλό σχήμα HRZE θεωρείται ικανοποιητικό, υπό την προϋπόθεση ότι το απομονωθέν στέλεχος του μυκοβακτηριδίου είναι πλήρως ευαίσθητο σε όλα τα φάρμακα. Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να είναι 9μηνη ή να συνεχίζεται για 6 μήνες μετά την αρνητικοποίηση των καλλιέργειών του ασθενούς. Θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη ότι η

θεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς είναι πολύπλοκη και απαιτεί συνεργασία με ειδικά τμήματα. Ο συνδυασμός της αντιφυματικής και αντιρετροϊκής θεραπείας, βελτιώνει σημαντικά την πρόγνωση τους. Προτιμητέο είναι βέβαια, εφόσον η γενική κατάσταση του ασθενούς το επιτρέπει, να ολοκληρώνεται η αρχική φάση της θεραπείας και στη συνέχεια να προστίθεται η αντιρετροϊκή αγωγή. Η αλληλεπίδραση των αντιρετροϊκών με τις ριφαμυκίνες, (ριφαμπικίνη και ριφαμπουτίνη), απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή. Μεταξύ των δύο, προτιμότερη είναι η ριφαμπουτίνη λόγω μικρότερης αλληλεπίδρασης.

ΚΙΝΟΛΟΝΕΣ ΚΑΙ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

Οι αναπνευστικές κινολόνες, μοξιφλοξασίνη και λεβοφλαξασίνη έχουν βακτηριοκτόνο αντιφυματική δράση και αποτελούν «φάρμακα κλειδιά» στην αποτελεσματική θεραπεία της πολυανθεκτικής και εκτεταμένα πολυανθεκτικής (MDR – XDR) φυματίωσης⁷. Η διάλυση της πρώην Σοβιετικής Ένωσης και η αποδιοργάνωση των υπηρεσιών υγείας στις χώρες που προέκυψαν μαζί με την μετανάστευση των υπηκόων τους στη Δυτική Ευρώπη και Ελλάδα αλλά και η μετανάστευση από χώρες της Ασίας κυρίως και Αφρικής είναι η αιτία της αύξησης της ανθεκτικότητας των μυκοβακτηριδίων της φυματίωσης από το 1990 και μετά⁸. Σημαντικός αριθμός ασθενών παρουσιάζει ανθεκτικότητα σε ένα-δύο ή και περισσότερα αντιφυματικά φάρμακα. Το αντιφυματικό τμήμα του Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος «Σωτηρία» δεν συνιστά την χρήση των κινολονών σε εμπειρικά σχήματα αντιφυματικής θεραπείας χωρίς τεκμηριωμένο έλεγχο ευαισθησίας των φαρμάκων αλλά και αποτρέπει τη χρήση των κινολονών σε σχήματα που δεν αναμένεται έλεγχος ευαισθησίας για τον κίνδυνο μονοθεραπείας και ανάπτυξης αντοχής.

Μια άλλη σημαντική αιτία της αύξησης της αντοχής του *M. Tuberculosis* στις κινολόνες είναι η αλόγιστη και μη κατάλληλη χρήση τους στη θεραπεία πνευμονίας γνωστής αιτιολογίας, ιδίως επί υποψίας φυματίωσης, χωρίς να αποκλεισθεί προηγουμένως η φυματίωση⁹. Όταν χορηγηθεί κινολόνη σε «πνευμονία» (ενώ υπάρχει φυματίωση), ο ασθενής μπορεί να παρουσιάσει μικρή βελτίωση αλλά πιθανά θα αναπτυχθεί αντοχή του μυκοβακτηριδίου στην κινολόνη ιδίως επί χορήγησης της κινολόνης για περισσότερο από 10 ημέρες.

Ασφαλώς και έχουν θέση οι αναπνευστικές κινολόνες στην θεραπεία της φυματίωσης αλλά μόνο όταν είναι γνωστός ο έλεγχος ευαισθησίας των φαρμάκων, στην θεραπεία ανθεκτικής και πολυανθεκτικής φυματίωσης και σε εναλλακτικά σχήματα θεραπείας σε αλλεργία – δυσανε-

ξία στα αντιφυματικά φάρμακα καθώς και σε συνύπαρξη φυματίωσης με ηπατική νόσο ή νεφρική ανεπάρκεια.

ΣΧΗΜΑΤΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΑΛΛΕΡΓΙΑ – ΔΥΣΑΝΕΞΙΑ – ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

Απαραίτητη προϋπόθεση στη χορήγηση των παρακάτω σχημάτων θεραπείας είναι η προηγούμενη γνώση του ελέγχου ευαισθησίας (μοριακού ή/και συμβατικού).

Η χορήγηση κινολονών και δευτερευόντων αντιφυματικών χωρίς γνώση του ελέγχου ευαισθησίας είναι πολύ επικίνδυνη⁷⁻¹⁰.

Αλλεργία - Δυσανεξία - Ανθεκτικότητα	Θεραπευτικό σχήμα	Ελάχιστη διάρκεια	Σχόλια
INH (± SM)	RIF, PZA, EMB	6-9 μήνες	Σε εκτεταμένη νόσο χορηγείται και κινολόνη
INH και PZA	RIF, EMB, κινολόνη	9-12 μήνες	Σε εκτεταμένη νόσο μακρύτερη θεραπεία
INH και EMB	RIF, PZA, κινολόνη	9-12 μήνες	Σε εκτεταμένη νόσο μακρύτερη θεραπεία
RIF	INH, EMB, κινολόνη και τουλάχιστον 2 μήνες PZA	12-18 μήνες	Χορηγείται και ένα ενέσιμο σε εκτεταμένη νόσο
RIF και EMB (± SM)	INH, PZA, κινολόνη και ενέσιμο για τουλάχιστον 2-3 μήνες	18 μήνες	Σε εκτεταμένη νόσο το ενέσιμο για 6 μήνες
RIF και PZA (± SM)	INH, EMB, κινολόνη και ενέσιμο για τουλάχιστον 2-3 μήνες	18 μήνες	6 μήνες το ενέσιμο για εκτεταμένη νόσο
INH και EMB και PZA (± SM)	RIF, κινολόνη και ένα δευτερεύον (Eto, Cs) μαζί με ένα ενέσιμο για τουλάχιστον 2-3 μήνες	18 μήνες	6 μήνες το ενέσιμο για εκτεταμένη νόσο
INH και EMB και PZA (± SM)	RIF, κινολόνη και ένα δευτερεύον (Eto, Cs) μαζί με ένα ενέσιμο για τουλάχιστον 2-3 μήνες	18 μήνες	6 μήνες το ενέσιμο για εκτεταμένη νόσο
PZA	INH, RIF και 2 μήνες τουλάχιστον EMB	9 μήνες	Επί αντοχής Συνήθως αφορά M.Bovis

Ποτέ δεν προστίθεται ένα μόνο φάρμακο σε ένα

αμφίβολο ή αποτυχημένο σχήμα. Η φυματίωση θεραπεύεται με σχήμα φαρμάκων με τουλάχιστον 2, κατά προτίμηση, περισσότερα φάρμακα στα οποία το μυκοβακτηρίδιο είναι ευαίσθητο. **Διαλείποντα σχήματα θεραπείας χορηγούνται μόνο υπό άμεση επιβλεπόμενη θεραπεία (DOT).**

Το τέλος της θεραπείας καθορίζεται κυρίως από το συνολικό αριθμό δόσεων που έλαβε ο ασθενής και την πλήρη ανταπόκριση στην θεραπεία και δεν βασίζεται μόνο στη χρονική διάρκεια της θεραπείας σε μήνες.

Μετά το τέλος της θεραπείας, οι ασθενείς ελέγχονται για 2 χρόνια, κάθε 4 μήνες τον πρώτο χρόνο και κάθε 6 μήνες τον δεύτερο, με κλινικό, βακτηριολογικό και απεικονιστικό έλεγχο⁶.

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ^{4,20}

Εξάνθημα	Οποιοδήποτε φάρμακο
Γαστρεντερικές διαταραχές	Οποιοδήποτε φάρμακο
Ηπατοτοξικότητα	Ισονιαζίδη, πυραζιναμίδη, ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, εθειοναμίδη, PAS, μοξιφλοξασίνη, λινεζολίδη, κλοφαζιμίνη, κλαβουλανικό οξύ
Περιφερική νευρίτιδα (κυρίως στους ηλικιωμένους, διαβητικούς, αλκοολικούς, ανοσοκατασταλμένους)	Ισονιαζίδη, κυκλοσερίνη, εθειοναμίδη, λινεζολίδη
Οπτική νευρίτιδα (που εκδηλώνεται με μείωση της οπτικής οξύτητας και δυσχρωματοψία)	Εθαμβουτόλη, λινεζολίδη και σπάνια η ισονιαζίδη
Νεφροτοξικότητα	Αμινογλυκοσίδες, καπρεομυκίνη, πυραζιναμίδη, εθαμβουτόλη, ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, λεβοφλοξασίνη, κυκλοσερίνη, ιμιπενέμη, αμοξυκυκλίνη/κλαβουλανικό
Νευροτοξικότητα	Αμινογλυκοσίδες, καπρεομυκίνη, κυκλοσερίνη, εθειοναμίδη
Ωτοτοξικότητα	Αμινογλυκοσίδες, καπρεομυκίνη
Καταστολή του μυελού	Λινεζολίδη
Αιματολογικές διαταραχές (λευκοπενία, θρομβοπενία)	Ριφαμυκίνες (Ριφαμπικίνη και Ριφαμπουτίνη)
Μείωση επιπέδων φαρμάκων	Ριφαμπικίνη

Η ηπατοτοξικότητα εκδηλώνεται αρχικά με κόπωση, ανορεξία, ναυτία και μετεωρισμό κοιλίας. Αργότερα εμ-

φανίζονται έμετοι, κοιλιακά άλγη, ίκτερος και διαρροϊκές κενώσεις. Η εμφάνιση των ανωτέρω απαιτεί άμεση διακοπή της θεραπείας και αιματολογικό έλεγχο τρανσαμινασών (ALT, AST), χολερυθρίνης και πήξης αίματος. Η διακοπή της θεραπείας είναι επιβεβλημένη όταν υπάρχουν τα προαναφερθέντα συμπτώματα και τα επίπεδα των τρανσαμινασών είναι τριπλάσια των φυσιολογικών ή πενταπλάσια των φυσιολογικών με απουσία λοιπής συμπτωματολογίας. Επίσης, η θεραπεία διακόπτεται άμεσα όταν ανευρίσκεται υπερχολερυθριναιμία σε συνδυασμό με τιμές τρανσαμινασών διπλάσιες του ανώτερου φυσιολογικού. Η μεμονωμένη ύπαρξη υπερχολερυθριναιμίας χωρίς επηρεασμένες τρανσαμινάσες δεν αποτελεί ένδειξη διακοπής της θεραπείας. Ο ασθενής ωστόσο θα πρέπει να βρίσκεται σε στενή παρακολούθηση και να υποβληθεί σε επανέλεγχο μετά από 2 εβδομάδες, οπότε εάν η υπερχολερυθριναιμία επιμένει, τότε η θεραπεία θα διακοπεί. Στην περίπτωση που έχουμε πολύ βαριά κλινική εικόνα και εκτεταμένη φυματίωση χορηγούμε τουλάχιστον 3 μη ηπατοτοξικά φάρμακα όπως: εθαμβουτόλη, ενέσιμο λεβοφλοξασίνη, και κυκλοσερίνη ή εναλλακτικά αναμένουμε την πτώση των τρανσαμινασών στις φυσιολογικές τιμές ή σε επίπεδα μικρότερα του διπλάσιου των φυσιολογικών και επαναχορηγούμε τα αντιφυματικά φάρμακα ένα – ένα, ανά εβδομάδα, αρχίζοντας από τη ριφαμπικίνη.

Σε περιπτώσεις που αναγνωρίζεται αντίδραση υπερευαισθησίας, (πυρετός, εξάνθημα, κνίδωση, οίδημα προσώπου ή δύσπνοια) συνιστάται διακοπή της αγωγής και απομόνωση του υπεύθυνου φαρμάκου.

Ένα από τα συνηθέστερα προβλήματα που αντιμετωπίζει ο κλινικός γιατρός κατά τη χορήγηση της αντιφυματικής αγωγής είναι το **δερματικό εξάνθημα**. Εάν δεν είναι γενικευμένο και υπάρχει κνησμός, τότε συγχωρηγούνται αντιισταμινικά και συνεχίζουμε τη θεραπεία. Στην περίπτωση που είναι γενικευμένο και ερυθματώδες, διακόπτονται τα φάρμακα και μετά την υποχώρηση ή εξάλειψη του εξανθήματος επαναχορηγούμε ανά 2-3 ημέρες κάθε φάρμακο.

Τα φάρμακα επαναχορηγούνται κάθε ένα ξεχωριστά με την πιο κάτω σειρά:

Φάρμακο	1 ^η ημέρα	2 ^η ημέρα	3 ^η ημέρα
INH	50 mg	100 mg	300 mg
RIF	75 mg	300 mg	600 mg
PZA	250 mg	1000 mg	25-30 mg/kg
EMB	125 mg	500 mg	15-25 mg/kg
SM	125 mg	500 mg	15 mg/kg

Εάν εμφανιστεί και πάλι εξάνθημα, τότε ενοχοποιείται το τελευταίο φάρμακο που προστέθηκε. Αν όμως το εξάνθημα συνοδεύει βαριά φυματίωση και η διακοπή της

θεραπείας δεν είναι δυνατή, χορηγούνται 3 νέα φάρμακα και ξεκινά η επαναχορήγηση μετά την εξάλειψη του εξανθήματος.⁴

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΠΟΤΥΧΙΑ

Όταν έχουμε θετικές καλλιέργειες μετά από 4 μήνες βέβαιης θεραπείας θεωρείται ότι υπάρχει αποτυχία. Τα αίτια της αποτυχίας είναι η μη συμμόρφωση, η πρωτοπαθής ανθεκτικότητα, ιατρικά λάθη, η δυσαπορρόφηση των φαρμάκων και η αναμόλυνση με ένα νέο στέλεχος. Τα άτομα με υψηλό κίνδυνο ανθεκτικότητας είναι αυτά με ιστορικό αντιφυματικής θεραπείας στο παρελθόν, άτομα που εκτίθενται με νοσούντες από ανθεκτική φυματίωση και αλλοδαποί προερχόμενοι από χώρες με μεγάλη επίπτωση της φυματίωσης. Η πιθανότητα ανθεκτικής φυματίωσης είναι μεγάλη και σε λήψη ανεπαρκούς θεραπείας για >15 ημέρες καθώς και σε επιμένουσα θετική καλλιέργεια πέραν του 2μήνου θεραπείας.

Ανθεκτική θεωρείται η φυματίωση όταν διαπιστωθεί αντοχή σε τουλάχιστον ένα από τα 4 πρωτεύοντα φάρμακα HRZE.

Πολυανθεκτική θεωρείται σε ύπαρξη αντοχής τουλάχιστον στην ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη (MDR – TB).

Υπερανθεκτική θεωρείται όταν εμφανίζεται αντοχή σε ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, κινολόνη και σε ένα από τα ενέσιμα καπρεομυκίνη ή αμικασίνη (XDR – TB)^{5,7,13,16,17}

Ενώ αναμένουμε το νέο έλεγχο ευαισθησίας, χορηγείται θεραπευτικό σχήμα με τουλάχιστον 4 νέα φάρμακα (μεταξύ των οποίων απαραίτητα ένα ενέσιμο, καπρεομυκίνη ή αμικασίνη). Ακολουθούμε την παρακάτω στρατηγική:

1. Διαγράφουμε από τη φαρέτρα μας όλα τα φάρμακα με γνωστή ανθεκτικότητα
2. Θεωρούμε αμφίβολα όσα έχουν ήδη χορηγηθεί, τουλάχιστον μέχρι τον αναμενόμενο έλεγχο ευαισθησίας
3. Ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας είναι η ενέσιμη καπρεομυκίνη ή αμικασίνη
4. Ψάχνουμε στα πρωτεύοντα για φάρμακα που το στέλεχος να παραμένει ευαίσθητο (αν υπάρχει)
5. Αν δεν έχει χορηγηθεί, απαραίτητη είναι η κινολόνη (μοξιφλοξασίνη ή λεβοφλοξασίνη)
6. Από τα άλλα δευτερεύοντα, προτιμούμε κυρίως την εθειοναμίδη, κυκλοσερίνη και το PAS
7. Εναλλακτικά και σε απελπιστικές καταστάσεις χορηγούνται: λινεζολίδη, κλοφαζιμίνη, ιμιπενέμη, θειοριδαζίνη, αμοξικιλίνη με κλαβουλανικό οξύ, 15 mg/kg ισονιαζίδης, ριφαμπουτίνη
8. Όλοι οι ασθενείς λαμβάνουν πυριδοξίνη 150 mg ημερησίως

9. Τα φάρμακα χορηγούνται στις μέγιστες επιτρεπόμενες δόσεις και δεν φυλάσσονται κάποια για τυχόν εφεδρεία
10. Οι ασθενείς νοσηλεύονται σε θαλάμους με αρνητική πίεση με τον αέρα που βγαίνει να φιλτράρεται, ενώ στους κοινόχρηστους χώρους πρέπει να γίνεται χρήση υπεριώδους ακτινοβολίας
11. Το υγειονομικό προσωπικό πρέπει να φορά μάσκες κατάλληλων προδιαγραφών (3M 1873V)
12. Η διάρκεια της θεραπείας είναι τουλάχιστον 18 μήνες μετά την αρνητικοποίηση των καλλιέργειών
13. Απαραίτητη είναι η συνεργασία με ιατρό εξειδικευμένο στη φυματίωση

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ *M. TUBERCULOSIS*

ΟΜΑΔΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΠΑΡΟΥΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ *M. TUBERCULOSIS* ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΑ ΗΛΙΚΙΑΣ (ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ)

ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΜΑΝΤΟΥΧ >5 MM Η ΘΕΤΙΚΟ IGRA

1. με AIDS
2. ανοσοκατασταλμένοι
3. σε στενή επαφή με νοσούντα από ενεργό πνευμονική φυματίωση
4. μεταμοσχευθέντες
5. που πρόκειται να λάβουν θεραπεία με αντι-TNF παράγοντα²⁴
6. με λήψη πρεδνιζόνης >15mg/ημερησίως για >30 ημερών
7. με ινώδη στοιχεία στην α/α θώρακα συμβατά με παλαιά μη θεραπευθείσα φυματίωση

ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΜΑΝΤΟΥΧ >10 MM Η ΘΕΤΙΚΟ IGRA

1. πρόσφατοι μετανάστες (<5 έτη) από χώρες με μεγάλη επίπτωση φυματίωσης
2. ιατροί-νοσηλεύτες, προσωπικό και τρόφιμοι ιδρυμάτων, φυλακών, γηροκομείων, ξενώνων
3. προσωπικό μυκοβακτηριδιολογικών εργαστηρίων
4. χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών
5. άτομα <18 ετών σε επαφή με ενήλικες που πιθανά νοσούν
6. με πρόσφατη μεταστροφή της mantoux (αύξηση τουλάχιστον κατά 10mm εντός της τελευταίας διατροφής)
7. με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη, σιλικώση, ΧΝΑ, λευχαιμία, λεμφώματα, καρκίνο κεφαλής-τραχήλου, γαστρεκτομή, υποθρεψία

- **ένδειξη για θεραπεία** λανθάνουσας φυματίωσης

έχουν όλα τα άτομα χωρίς γνωστό παράγοντα κινδύνου, εφ' όσον έχουν θετικό IGRA ή Mantoux >15mm.²⁴

- **δεν συνιστάται mantoux ή IGRA χωρίς γνωστό παράγοντα κινδύνου.**²⁵
- **δεν έχουμε προτίμηση mantoux ή IGRAs** για έλεγχο μετά από έκθεση σε πνευμονική φυματίωση καθώς και στον διαδοχικό έλεγχο των ατόμων με επαγγελματική έκθεση. Λαμβάνεται ως χρόνος – παράθυρο οι 6-8 εβδομάδες μετά τη τελευταία επαφή με ασθενή με πνευμονική φυματίωση²⁶
- **προτιμούμε IGRAs** σε εμβολιασμένους ή θεραπευμένους με BCG.²⁶
- **προτιμούμε mantoux** σε παιδιά <5 ετών.²⁶
- **ελέγχουμε με mantoux και IGRAs**, όταν ένα από αυτά βρεθεί αρνητικό σε άτομα αυξημένου κινδύνου και σε σοβαρή υποψία με κλινικο-απεικονιστικά ευρήματα ύποπτα για ενεργό φυματίωση.²⁶
- **αν γίνει πρώτα mantoux και αποφασισθεί IGRA**, η λήψη του αίματος πρέπει να γίνεται το αργότερο την ημέρα της μέτρησης της mantoux (<72 ώρες).²⁷

* test *Interferon-γ*

Όταν είναι γνωστό ότι η πηγή της φυματίωσης πάσχει από ανθεκτική φυματίωση τότε είναι απαραίτητη η συμβουλή πνευμονολόγου-φυματιολόγου.

Χειρισμοί επί εγκυμοσύνης

- σε έγκυο με στενή επαφή με ενεργό πνευμονική φυματίωση ή όταν συνυπάρχει ανοσοκαταστολή χορηγείται χημειοπροφύλαξη ακόμη και στο 1^ο τρίμηνο.³⁰
- σε μεταστροφή της mantoux (την τελευταία διετία) χορηγείται χημειοπροφύλαξη μετά το 1^ο τρίμηνο.³⁰
- σ' όλες τις άλλες περιπτώσεις χορηγείται μετά την λοχεία.

ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ M. TUBERCULOSIS

1. **Ισονιαζίδη** 5mg/kg/ημερησίως για ενήλικες, max 300mg

10mg/kg/ημερησίως για παιδιά, max 300mg για 9 μήνες καθημερινά, 270 δόσεις²⁴

2. **Ισονιαζίδη** 15mg/kg max 900mg και **ριφαπεντίνη**, 900mg (<50kg 750mg) 1 φορά την εβδομάδα για 12 εβδομάδες, 12 δόσεις **μόνο υπό επιβλεπόμενη θεραπεία (DOT)**
 - Θεωρείται σχήμα ισοδύναμο της 9μηνης χορήγησης ισονιαζίδης^{28,29}
 - Δεν συνιστάται σε παιδιά <2 ετών, σε AIDS με λήψη αντιρετροϊκών, σε εγκυμοσύνη καθώς και
 - σε γνωστή ή πολύ πιθανή ανθεκτικότητα σε ισονιαζίδη ή ριφαμπικίνη^{24,28,29}
3. **Ισονιαζίδη** 15mg/kg για ενήλικες, 20-40mg/kg για παιδιά max 900mg, 2 φορές την εβδομάδα **- υπό επιβλεπόμενη θεραπεία (DOT)**, 76 δόσεις²⁴
4. Εναλλακτικά, χορηγείται **ριφαμπικίνη** 10mg/kg ημερησίως για ενήλικες max 600mg για 4 μήνες, 120 δόσεις. Στα παιδιά 10-20mg/kg ημερησίως max 600mg για 6 μήνες, 180 δόσεις.²⁴

Παρατηρήσεις – Προϋποθέσεις

- Πριν την έναρξη της θεραπείας αποκλείεται η ύπαρξη ενεργού νόσου (α/α θώρακος και πιθανά καλλιέργειες πτυέλων για *B. koch*).
- Αρχική εκτίμηση ηπατικής λειτουργίας (σημείο αναφοράς) και ακολούθως μηνιαίος έλεγχος των ηπατικών ενζύμων και της συμπτωματολογίας, όσων λαμβάνουν θεραπεία.
- Ο αιματολογικός έλεγχος είναι επίσης απαραίτητος λόγω πιθανής τοξικής επίδρασης των φαρμάκων όπως και ο ιολογικός κατά την έναρξη της αγωγής (HIV – HCV – HBV).
- Συχνότερος έλεγχος ηπατικών ενζύμων σε άτομα με χρόνιες ηπατικές νόσους αλκοολικούς, ή σε γυναίκες κατά την εγκυμοσύνη και για 6 μήνες μετά τον τοκετό.
- Όταν υπάρχει ιστορικό παρενεργειών σε ένα από τα αναγραφόμενα φάρμακα αποκλείεται η χορήγηση του.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Treatment of tuberculosis

**Kostas Konstantinou¹,
Apostolos Papavasiliou²,
Stavros Konstantopoulos³**

¹Coordinator Director of anti-TB Department of the 'Sotiria' Chest Diseases Hospital

²Director of anti-TB Department of the 'Sotiria' Chest Diseases Hospital

³Professor Emeritus of Ioannina School of Medicine

ANTI-TB DRUGS

1. First-line drugs:

H - isoniazid (INH) 5mg/kg/day (max 300mg)
R - rifampicin (RIF) 10mg/kg/day (max 600mg)
Z - pyrazinamide (PZA) 20-30mg/kg/day (max 2000mg)
E - ethambutol (EMB) 15-25mg/kg/day (max 1600mg)

2. Second-line drugs:

Capreomycin (Cm) 15mg/kg/day (max 1000mg)
Amikacin (Am) 15mg/kg/day (max 1000mg)
Kanamycin (Km) 15mg/kg/day (max 1000mg)
Streptomycin (SM) 15mg/kg/day (max 1000mg)
Moxifloxacin (Mfx) 400mg/day
Levofloxacin (Lfx) 750-1000mg/day
Ethionamide (Eto) 15-20mg/kg/day (max 1000mg)
Cycloserine (Cs) 10-15mg/kg/day (max 1000mg)
Para-aminosalicylic acid (PAS) 8-12g/day

3. Other drugs - in desperate situations:

Linezolid (Lzd) 600mg/day, Clofazimine (Cfz) 100-200mg/day, Imipenem/cilastatin (Ipem/Cln) 1000mg x2/day, Rifabutin 5mg/kg/day (300-450 mg/day), High-dose isoniazid (INH) 15mg/kg/day, Thioridazine (Tdz) 25mg x3/day, Thioacetazone (Thz) 150mg/day, Amoxicillin/clavulanic acid (Amx/Clv) 875/125 mg x2/day^{5,7,16,17,18}

CROSS-RESISTANCE

It is observed that when there is resistance to low concentrations (0,2) of isoniazid (INH), there is also resistance to ethionamide (Eto) and vice versa.

When there is resistance to rifampicin (RIF), there is also more than 80% resistance to rifabutin (Rfb).

Resistance to amikacin (Am) gives resistance to kanamycin (Km) and vice versa.

Cross-resistance to all fluoroquinolone is observed (several studies though conclude that when there is in vitro resistance of ofloxacin, moxifloxacin (Mfx) may also remain drastic)⁷.

Ethionamide (Eto) and thioacetazone (Thz) show partial cross-resistance.¹⁷

Correspondence to:

Kostas Konstantinou
Coordinator Director of anti-TB Department of the
'Sotiria' Chest Diseases Hospital
e-mail: kgkon@yahoo.com

TREATMENT OF PULMONARY AND EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS

The first-line treatment of pulmonary and extrapulmonary TB for patients that have not received any treatment (neither has the source of infections) and patients with HIV (-) and HIV (+), is the four-drug regimen with isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol, also known as HRZE, with the following dosing and, if possible, under daily direct observation of the treatment:

H – (INH) 5mg/kg/day, max 300mg

R – (RIF) 10mg/kg/day, max 600mg

Z – (PZA) 20-30mg/kg/day, max 2000mg

E – (EMB) 25mg/kg/days the first two months and then 15mg/kg/day, max 1600mg

Alternatively, in new patient cases without prior treatment and with fully susceptible strain, we administer intermittent treatment regimen under direct and supportive observation (DOT)^{3,5}

Initial treatment phase Treatment	Continuation phase Treatment
1 Daily HRZE 8 weeks - 56 doses in the normal daily dosage	3 times per week 18-26 weeks, 54-78 doses H 15mg/kg/day, max 900mg R 10mg/kg/day, max 600mg
2 3 times per week 8 weeks - 24 doses H 15mg/kg/day, max 900mg R 10mg/kg/day, max 600mg Z 33-40mg/kg/day, max 3000mg E 26-31mg/kg/day, max 2400mg	3 times per week 18-26 weeks, 54-78 doses H 15mg/kg/day, max 900mg R 10mg/kg/day, max 600mg
Not with HIV (+)	Not with HIV (+)

All first-line anti-TB drugs should be taken on an empty stomach, 2 hours before or after antacids with aluminium - together as a single daily dose, because the average doubling time of the mycobacterium is 20 hours, but also for better patient adherence. Split dosing should be avoided^{1,2,4,19}. The administration of RIF along with other drugs should be treated with caution, as it accelerates their metabolism and modification of their dosage is needed (e.g. antidiabetics, contraceptives, anticoagulants, steroids, digoxine, remedies against hypertension etc)

The first two months of the treatment (8 weeks - 56 doses) is considered to be the initial phase of treatment.

During this phase, all four drugs are daily administered in a single dose, while awaiting the drug susceptibility results from the molecular diagnostics (in 2-3 days), as well as from the conventional TB testing, which is more reliable (one month after the isolation and identification in moist culture M6IT approximately in two months after dried culture Lowenstein-Jensen). If the strain is proved (through identification) to be a TB mycobacterium (and not atypical mycobacteria) and fully susceptible to the administered drugs, then, after the two first months, the continuation phase of the treatment follows. Necessary condition for this is the patient 1) to show clinical improvement, 2) to have improved imaging, 3) to have three negative sputum smear (or other material) results and, 4) the strain to be fully susceptible to the drugs. If the strain is found fully susceptible but the patient shows no clinical or imaging improvement, none of the drugs should be stopped and the patient must be reexamined by a TB specialist.

The continuation phase lasts a minimum of 4 months (18 weeks - 126 doses), and includes administration of the HR schema in the same doses (provided that the strain is fully susceptible, the patient's condition is significantly improving and s/he has negative sputum smear results).

If after two months of treatment the patient has extensive or cavitary TB, or positive cultures, the continuation phase lasts at least 7 months (26 weeks - 182 doses). In view of this evidence, the minimum duration of treatment should be 9 months (34 weeks - 238 doses)^{3,6}

Patients with extrapulmonary TB must be treated with the same standard HRZE schema, with the following exceptions: CNS TB, TB meningitis, bone and joint TB, as well as mediastinal lymphadenopathy, are preferably treated in 9 or, even better, in 12 months^{4,5}.

Steroids are usually given in cases of extrapulmonary TB and more specifically, in TB meningitis - CNS lesions, pericarditis, iridocyclitis, lymphadenitis with bronchial pressure and in cases of life threatening clinical image with hematogenous spread - miliary TB, in daily doses of 35-40 mg prednisone.

Patients with active TB but negative cultures (so there is no susceptibility test) will receive the four-drug regimen (HRZE) during the two month initial phase, whereas during the continuation phase, they will receive isoniazid, rifampicin and ethambutol for 4 more months, due to the increased chance of developing resistance to isoniazid.

Patients at higher risk for relapse or treatment failure - reactivation (e.g. extensive TB, cavitary TB, positive cultures

two months after treatment initiation, drug intolerance, poor patient compliance, low body weight - 10% less than ideal, should be considered for a minimum of 9 months of therapy.

Relapse is a clinical circumstance, in which after the successful completion of the treatment and negative culture results, the patient becomes culture-positive again or develops a clinical and radiographic worsening, consistent with active TB. It usually appears after 6-12 months. Its main cause is an extensive TB, which was not controlled and the patient was not properly sterilized for a sufficient period. When the strain is susceptible to drugs, the dosage is proper and the patient shows fully compliance, the same dosing schedule should be followed (with isoniazid and rifampicin for at least 12 months), pending susceptibility results from the molecular, as well as from the conventional TB testing. If we are unaware of the prior treatment history, while the drug susceptibility results are pending, then a five-drug treatment regimen, HRZES, is appropriate.

In different circumstances, when the patient's life is in danger (severe clinical condition, CNS infections, immunosuppression or respiratory failure), the initial treatment regimen is used, plus at least four additional new drugs never previously used for treatment, until drug susceptibility results are known⁵. In such cases we should seek advice from a TB expert.

Pyridoxine - B6 should be used with caution as it competes with isoniazid on a mg per mg basis^{11,12}. Pyridoxine administration (10-25 mg/day or 50mg twice per week) is indicated for cases of diabetes, alcoholism, pregnancy, renal failure, malignancy, HIV infection, psychosis.

When *M. bovis* (bovine type) is isolated and identified, usually after infusion therapy BCG in cases of urinary bladder cancer, the HRE treatment regimen is used for the 2 first months, and if the strain is found fully susceptible to isoniazid and rifampicin, the HR administration continues for at least 7 more months. The *M. bovis* is always resistant to pyrazinamide⁶.

In pregnancy and TB, HRE is administered for at least 9 months. Pyrazinamide, injectable aminoglycosides, capreomycin and fluoroquinolones should not be used because of teratogenic effects. Vitamin B6 (15-25 mg per day) should be administered with anti-TB drugs during breastfeeding.

In patients with G6PD deficiency, RZE treatment regimen is administered for at least 6-9 months, if the strain is found fully susceptible to drugs, or RZE for the first

2 months and then RE for 10 more months (Isoniazid, fluoroquinolones and injectable agents are associated with haemolysis).

In severe liver disease and TB with elevated transaminases less than three times the upper limit of normal, a hypatotoxic drug is administered. Rifampicin is preferably used as less hypatotoxic. If, however, hyperbilirubinaemia exists, then isoniazid is preferred. An acceptable treatment regimen includes: rifampicin, ethambutol, levofloxacin and an injectable (amikacin or capreomycin for at least 3 months) for 12 months in total when the strain is found susceptible. In advanced liver disease with hepatic failure, a treatment regimen is administered, which contains no hypatotoxic drugs but includes ethambutol, levofloxacin, injectable (amikacin or capreomycin for 6 months) and cycloserine, and lasts 24 months in total when the strain is found susceptible. Patients with Hepatitis B or C (carrier) history with normal transaminase levels, receive HRE regimen for the first 2 months and, if the strain is susceptible, HR treatment for 7 more months^{7,15}. TB itself may infect liver and result in elevated transaminases, which get fully resolved with the anti-TB treatment.

Patients with chronic renal failure and TB with creatinine clearance <30 ml/min, but also patients under haemodialysis, receive the following drugs on a daily basis and according to their body weight: isoniazid, rifampicin, moxifloxacin, ethionamide, linezolid, clofazimine. Three days per week in normal dose: ethambutol and pyrazinamide. Aminoglycosides and capreomycin are administered as a 12-15 mg/kg dose, 2-3 days per week. Cycloserine is administered either as a 250 mg daily dose or three days per week as a 500 mg dose. PAS is administered as a 4g x2 daily dose. Imipenem/cilastatin is administered as a 500 mg x3 dose with creatinine clearance 20-40 ml/min, whereas with clearance <20 ml it is administered as a 500 mg x2 dose⁷.

For HIV (+) infected patients, the four-drug regimen is considered to be effective, provided that the mycobacterium strain is fully susceptible to all drugs. The treatment must be prolonged to 9 months or until 6 months beyond the last positive sputum culture. It should be taken into consideration that the treatment of these patients is complex and requires cooperation between specialized departments. The combination of anti-TB and antiretroviral therapy may significantly improve the prognosis. It is preferable, if the general condition of the patient allows it, firstly to complete the initial phase of the treatment and then to add antiret-

roviral therapy. The interaction of the antiretroviral drugs with the rifamycines (rifampicin and rifabutin), needs to be treated with caution. Between these two, rifabutin is preferred because it causes fewer interactions.

FLUOROQUINOLONES AND TUBERCULOSIS

Respiratory fluoroquinolones moxifloxacin and levofloxacin possess bactericidal, anti-TB activity and are considered to be "key drugs" for the effective treatment of the MDR and XDRTB. The dissolution of the former Soviet Union and the health services disruption in the countries that emerged, along with the migration of their citizens to Western Europe and Greece, as well as immigration from Asia and especially Africa, are the causes for the increase of resistance in *Mycobacterium TB* from 1990 onwards⁸. A significant number of patients are resistant to one, two or more anti-TB drugs. The anti-TB department of the 'Sotiria' Chest Diseases Hospital does not recommend the use of fluoroquinolones on empiric anti-TB treatment regimens, without documented susceptibility testing of drugs, but also prevents the use of fluoroquinolones in regimens where susceptibility testing for the risk of monotherapy and developing resistance is not pending.

Another major cause for the evolution of resistance of *M. Tuberculosis* to fluoroquinolones is their irrational and inappropriate use in the treatment of pneumonia, particularly when there is suspicion of TB but without previously excluding TB⁹. When fluoroquinolone is administered in "pneumonia" (while TB exists), the patient may show a slight improvement, but will likely develop resistance of *Mycobacterium* to fluoroquinolones, especially when fluoroquinolones are administered for more than 10 days.

There is certainly a place for respiratory fluoroquinolones in the treatment of tuberculosis, but only when susceptibility results are known, in resistant and MDR TB treatment, in alternative treatment regimens, in cases of allergy - intolerance to anti-TB drugs, as well as in coexistence of TB with hepatic disease or renal insufficiency.

TREATMENT REGIMENS IN ALLERGY - INTOLERANCE – RESISTANCE

The following treatment regimens should only be administered if the susceptibility results (molecular or/and conventional) are known.

The administration of fluoroquinolones and second-

line anti-TB drugs, prior to the susceptibility results, is extremely dangerous⁷⁻¹⁰.

Allergy-In-tolerance-Resistance	Treatment regimen	Minimum duration	Comments
		6-9 months	Fluoroquinolone administration in extensive disease
INH (± SM)	RIF, PZA, EMB		
INH and PZA	RIF, EMB, fluoroquinolone	9-12 months	Longer treatment in extensive disease
INH and EMB	RIF, PZA, fluoroquinolone	9-12 months	Longer treatment in extensive disease
RIF	INH, EMB, fluoroquinolone and at least 2 months PZA	12-18 months	Administration of an additional injectable in extensive TB
RIF and EMB (± SM)	INH, PZA, fluoroquinolones and injectable for at least 2-3 months	18 months	In extensive TB, the injectable is administered for 6 months
RIF and PZA (± SM)	INH, EMB, fluoroquinolones and injectable for at least 2-3 months	18 months	In extensive TB, the injectable is administered for 6 months
INH and EMB and PZA (± SM)	RIF, fluoroquinolones and a second-line drug (Eto, Cs) with an injectable for at least 2-3 months	18 months	In extensive TB, the injectable is administered for 6 months
INH and EMB and PZA (± SM)	RIF, fluoroquinolones and a second-line drug (Eto, Cs) with an injectable for at least 2-3 months	18 months	In extensive TB, the injectable is administered for 6 months
PZA	INH, RIF and for at least 2 months EMB	9 months	In resistance Usually concerns M.Bovis

A single new drug should never be added to a failing regimen. TB is treated with a regimen of at least 2 drugs, to which the mycobacterium is susceptible. **Intermittent treatment regimens should only be administered under DOT.**

Treatment completion is determined not only by the duration of the treatment, but mainly by the number of doses ingested over a given period of time and the patient's response to treatment.

After the treatment completion, patients should be closely observed for 2 years; they should undergo clini-

cal, bacteriological and imaging examinations every 4 months during the first year and every 6 months during second year⁶.

ADVERSE ANTI-TB DRUG REACTIONS^{4,20}

Exanthema	Any drug
Gastrointestinal disorders	Any drug
Hepatotoxicity	Isoniazid, pyrazinamide, rifampicin, rifabutin, ethionamide, PAS, moxifloxacin, linezolid, clofazimine, clavulanic acid
Peripheral neuropathy (mostly in elderly patients, diabetics, alcoholics, immunosuppressed).	Isoniazid, cycloserine, ethionamide, linezolid
Optic neuritis (which causes reduced visual acuity and dyschromatopsia)	Ethambutol, linezolid and more rarely isoniazid
Nephrotoxicity	Aminoglycosides, capreomycin, pyrazinamide, ethambutol, rifampicin, rifabutin, levofloxacin, cycloserine, imipenem, amoxicillin/clavulanic acid
Neurotoxicity	Aminoglycosides, capreomycin, cycloserine, ethionamide
Ototoxicity	Aminoglycosides, capreomycin
Bone marrow suppression	Linezolid
Hematological Disorders (leucopenia, thrombocytopenia)	Rifamycins (Rifampicin and Rifabutin)
Decrease of drug levels	Rifampicin

The first symptoms of **hepatotoxicity** are fatigue, anorexia, nausea and abdominal bloating. Later on, vomiting, abdominal pain, jaundice and diarrhea symptoms appear. At this point, immediate interruption of the treatment is required, along with tests to assess (ALT, AST), bilirubin and clotting of the blood. The treatment must be discontinued when the above symptoms appear and the transaminase levels are greater than three or five times the upper limit of normal, with no other symptoms. In addition, the treatment is immediately stopped when hyperbilirubinaemia, along with transaminase levels greater than two times the

upper limit of normal are found. The existence of hyperbilirubinaemia alone, without affected transaminases, is not an indication to stop treatment. The patient, however, should be closely monitored and undergo examinations after 2 weeks, and if hyperbilirubinemia persists, then the treatment will be stopped. In case of a severe clinical picture and extensive TB, 3 non-hepatotoxic drugs must be introduced: ethambutol, injectable levofloxacin and cycloserine. Alternatively, we wait until the transaminase level drops to the level of normal range or to levels less than two times normal values, and re-administer the anti-TB one by one, per week, starting with rifampicin.

If hypersensitivity occurs (fever, exanthem, urticaria, facial edema, or dyspnea), discontinuation of treatment and isolation of the responsible drug is recommended.

One of the most common problems faced by clinicians during the administration of anti-TB treatment administration is the **skin rash**. If it is not widespread but is itchy, then antihistaminics are given and the treatment is continued. If it is widespread and erythematous, then drugs are stopped and after resolution or elimination of the rash, we re-administer the drugs every 2-3 days.

The drugs are re-administered separately following the order below:

Drug	1st day	2nd day	3d day
INH	50 mg	100 mg	300 mg
RIF	75 mg	300 mg	600 mg
PZA	250 mg	1000 mg	25-30 mg/kg
EMB	125 mg	500 mg	15-25 mg/kg
SM	125 mg	500 mg	15 mg/kg

If rash appears again, then this is caused by the last drug added. However, if the rash is accompanied by severe tuberculosis and treatment discontinuation is not possible, 3 new drugs are administered after the elimination of the rash.⁴

TREATMENT FAILURE

Positive sputum cultures after 4 months of treatment means that the treatment has failed. The causes of failure are non-compliance, primary resistance, medical errors, malabsorption of drugs and reinfection with a new strain. The risk of resistance is considered higher in people with a history of anti-TB treatment, people exposed to someone with resistant TB disease and foreign-born persons from

countries with high TB prevalence. The emergence of drug-resistant TB is also high when receiving inadequate treatment for > 15 days, as well as in persistent positive cultures after 2 months of treatment.

Resistant TB is defined as TB that is resistant to at least one of the four first-line drugs HRZE.

Multi-drug-resistant tuberculosis (MDR-TB) is defined as tuberculosis that is resistant at least to isoniazid and rifampicin.

Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) is a form of tuberculosis that appears resistance to isoniazid, rifampicin, fluoroquinolones and in one of the injectable capreomycin or amikacin.^{5,7,13,16,17}

While the susceptibility results are pending, a treatment regimen with at least 4 new drugs (which necessarily includes an injectable- capreomycin or amikacin) is administered. We follow the following strategy:

5. We do not use any drugs with unknown resistance
6. We should question all administered drugs, at least until we receive the susceptibility testing results
7. The key element of the treatment is the injectable capreomycin or amikacin
8. We search for first-line drugs with strain that remains susceptible (if there is one)
9. If not already administered, fluoroquinolone (moxifloxacin or levofloxacin) is necessary
10. From the rest of second-line drugs, we usually prefer ethionamide, cycloserine and PAS
11. Alternatively and in extremely severe situations, the following are registered: linezolid, clofazimine, imipenem, tioridazina, amoxycillin with clavulanic acid, 15mg/kg of isoniazid, rifabutin
12. All patients receive 150 mg pyridoxine daily
13. The maximum permissible dosage of each drug is administered and no backups are stored
14. Patients are isolated in negative pressure chambers, in which the air coming is filtered. In common areas, UV radiation must be used
15. Healthcare staff should wear masks that meet all standards (3M 1873V)
16. The minimum duration of the treatment is 18 months after the sputum cultures have become negative
17. It is necessary to collaborate with a physician specialized in tuberculosis

TREATMENT OF LATENT INFECTION WITH *M. TUBERCULOSIS*

GROUPS OF PEOPLE THAT HAVE TO RECEIVE TREATMENT FOR LATENT INFECTION WITH *M. TUBERCULOSIS*, REGARDLESS OF AGE (CHEMOPROPHYLAXIS)

PEOPLE WITH MANTOUX >5MM OR POSITIVE IGRA

1. with AIDS
 2. immunosuppressed people
 3. people exposed to someone with active pulmonary TB disease
 4. people who have received transplants
 5. people who are about to receive treatment with anti-TNF²²
 6. when taking prednisone >15mg/per day for >30 days
 7. with fibrous element in chest x-ray with old, not treated TB
-

PEOPLE WITH MANTOUX >10 MM OR POSITIVE IGRA

1. recent immigrants (<5 months) from countries with high incidence of tuberculosis
 2. doctors-nurses, staff and inmates of institutions, prisons, nursing homes, hostels
 3. staff of mycobacterium laboratories
 4. injection drug users
 5. people <18 years old that came in contact with sick people
 6. with recent conversion of mantoux test (increase by at least 10 mm within the past two years)
 7. with insulin-dependent diabetes, silicosis, CRF, leukemia, lymphoma, head and neck cancer, gastrectomy, hypotrophy
-

- Treatment of latent TB is indicated for patients who do not have known risk factor but positive IGRA or mantoux > 15mm.²⁴
- **Mantoux or IGRA without know risk factor is not recommended.**²⁵
- **There is no specific preference for mantoux or IGRAs** in testing following exposure to pulmonary TB, as well as in the sequential control of persons with occupational exposure. The window period after the last contact with a patient with pulmonary TB is 6-8 weeks²⁶
- **We prefer IGRAs** for people vaccinated or treated with BCG²⁶
- **We prefer mantoux** for children <5 years old.²⁶
- **We test with mantoux and IGRAs**, when one of these is found negative in people at high risk and when there is suspicion of TB with clinical and imaging findings.²⁶
- **If mantoux is first carried out and then IGRA is decided**, the blood test must take place no later than

the day of the mantoux test (< 72 hours).²⁷

* Interferon-γ test

When it is known that the source of TB is suffering from resistant TB then it is necessary to consult a pulmonologist-phthisiologist.

Tuberculosis Treatment during Pregnancy

- Pregnant women in close contact with a person with active pulmonary TB or with immunosuppression coexistence, should receive chemoprophylaxis even during the first three months of pregnancy³⁰
- After the first three months, chemoprophylaxis is administered in mantoux conversion (the last two years)³⁰
- In all other cases, it is administered after puerperium

TREATMENT REGIMENS FOR LATENT TUBERCULOSIS WITH *M. TUBERCULOSIS*

1. **Isoniazid** 5mg/kg/per day for adults, max 300mg 10mg/kg/per day for children, max 300mg daily for 9 months, 270 doses²⁴
2. **Isoniazid** 15mg/kg max 900mg and **rifapentine**, 900mg (<50kg 750mg) once per week for 12 weeks, 12 doses **only under DOT**
 - It is considered equivalent to the nine-month regimen with isoniazid^{29,30}
 - It is not recommended for children <2 years old, for cases with AIDS and intake of antiretroviral drug, for pregnancy, as well as for known, or very likely resistance to isoniazid or rifampicin^{24,28,29}
3. **Isoniazid** 15mg/kg for adults, 20-40mg/kg for children max 900mg, 2 times per week
 - **under DOT**, 76 doses²⁴
4. Alternatively, **rifampicin** is administered 10mg/kg daily max 600mg for 4 months, 120 doses. In children 10-20mg/kg daily max 600mg for 6 months, 180 doses.²⁴

Special Remarks - Conditions

- Before starting the treatment, the existence of active disease must be precluded (chest x-ray and sputum cultures for B. Koch).
- Initial assessment of liver function (reference point) and hereupon monthly monitoring of liver enzymes and symptomatology for those who receive treatment.
- Blood test is also necessary because of possible toxic effects of drugs, as well as virological testing at the beginning of treatment (HIV - HCV - HBV).

- More frequent testing of liver enzymes in people with chronic liver diseases, in alcoholics, or in women during pregnancy and 6 months postpartum.
- If one of the listed drugs caused side effects in the past, then it shall not be administered.

REFERENCES

1. Mitchison DA. The action of antituberculosis drugs in short course chemotherapy. *Tubercle*, 1985, p. 212-225.
2. Jindani A, Aber VR, Edwards EA, et al. 1980. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*, 121:939-941.
3. American Thoracic Society/Centres for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. *Am J Resp Crit Care Med*, 1980; 167:603-662
4. Polizogopoulos D, Polihronopoulos B. Κλινική Πνευμονολογία Β' τόμος. Paschalidis 2nd edition, 2005, p. 1593-1869.
5. WHO. 2010. Treatment of tuberculosis: Guidelines. 4th edition.
6. California Department of Health Services/California Tuberculosis Controllers Association Joint Guidelines, Guidelines for the treatment of Active Tuberculosis Disease.
7. Curry FJ. Drug-Resistant Tuberculosis. A Survival guide for Clinicians, 2nd edition. National Tuberculosis Center and California department of Public Health, 2008.
8. Sullivan EA, Kreiswirth BN, Palumbo L, et al. Emergence of fluoroquinolone resistant tuberculosis in New York City. *Lancet* 1995; 345:1148-1150.
9. Papavasiliou A, Sgountzos V, Simopoulou S, Tsarouha E. Φυματίωση TB: διαγνωστικά λάθη. Παρενέργειες φαρμάκων στον πνεύμονα. Ιατρικά λάθη κατά την άσκηση της Κλινικής Πνευμονολογίας. Hellenic Thoracic Society, 2008, p. 507-518.
10. Sgountzos V, Papavasiliou A, Simopoulou S, Tsarouha E. Συνήθη σφάλματα κατά τη θεραπεία της φυματίωσης TB. Παρενέργειες φαρμάκων στον πνεύμονα - Ιατρικά λάθη κατά την άσκηση της Κλινικής Πνευμονολογίας. Hellenic Thoracic Society, 2008, p. 519-526.
11. Snuiden DE Jr. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle*, 1980; 61:191-196.
12. Davies PDO, Ormerod L.P. Case presentations in Clinical Tuberculosis, Arnold, 1999, p. 76-77.
13. Report of Expert Consultations on Rapid Molecular Testing to Detect Drug-Resistant Tuberculosis in USA, 2008 www.cdc.gov/topic/Laboratory/rapidmoleculartesting/MolDSTreport.pdf
14. Khan A, Sterling T, Reves R, et al. Lack of Weight Gain and Relapse Risk in a Large Tuberculosis Treatment Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:344-346.
15. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS statement: Hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:935-952.
16. Mukherjee JS, Rich ML, Socci AR, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug - resistant tuberculosis. *Lancet*, 2004; 363:474-481.

17. Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, et al. Best drug treatment for multidrug – resistant and extensively drug resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:621–629.
18. Amaral L, Boeree MJ, Gillespie SH, et al. Thioridazine cures extensive ex drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) and the need for global trials is now. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35:524–526.
19. Peloquin CA, Namdar R, Dodge AA, et al. Pharmacokinetics of isoniazid under fasting conditions, with food and with antacids. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(8):703–710.
20. The Canadian Tuberculosis Committee (Drs. M. Gardam, D. Kunitomo, R. Long, D. Menzies and M.Pai.). Interferon Gamma Release Assays for Latent Tuberculosis. Infection. Canadian Tuberculosis Standards 6th Edition, Appendix D: 389, 2007.
21. WHO. Treatment of Tuberculosis guidelines – 4th ed. Monitoring During Therapy Table 4.2:61, 2009.
22. CDC. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers. 2010.
23. CDC. Tuberculosis Associated with Blocking Agents Against Tumor Necrosis Factor - Alpha – California, 2002–2003 *MMWR*, 53 (No. 30). 2004.
24. http://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/treatment/LTBI_treatmentoptions.pdf
25. ATS/CDC. 2000. Targeted tuberculin testing and treatment of latent TB infection *MMWR*, 49(No. RR–6), <http://www.cdc.gov/MMWR/PDF/rr/rr4906.pdf>
26. CDC. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection – United States– 2010. *MMWR*, 1–166. 2010.
27. Van Zyl-Smit RN, Pai M, Peprah K, et al. Within-subject variability and boosting of T-cell interferon-gamma responses after tuberculin skin testing. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009; 180:49–58.
28. CDC. Recommendations for Use of an Isoniazid–Rifapentine Regimen with Direct Observation to Treat Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *MMWR* 2011; 60:1650–1653
29. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of once-weekly rifapentine and isoniazid for *M. tuberculosis* infection. *N Engl J Med*, 2011; 365:2155–66.
30. New York City Department of Health and Mental Hygiene. Tuberculosis Clinical Policies and Protocols, 4th Edition. 2008.

Νεότερες οδηγίες για την αντιμετώπιση της Ιδιοπαθούς Πνευμονικής Ίνωσης

**Κατερίνα Μ. Αντωνίου¹,
Ζωή Δανιήλ²,
Βλάσης Πολυχρονόπουλος³,
Σπύρος Παπίρης⁴,
Δημοσθένης Μπούρος⁵**

¹Παν. Πνευμονολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή

²Παν. Πνευμονολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

³Νοσοκομείο "Υγεία"

⁴Β' Παν. Πνευμονολογική Κλινική, Ιατρική
Σχολή ΕΚΠΑ

⁵Παν. Πνευμονολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή
ΔΠΘ

Η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (ΙΠΙ) είναι μια χρόνια, προοδευτικά εξελισσόμενη, ινωτική διάμεση πνευμονία αγνώστου αιτιολογίας, που περιορίζεται στους πνεύμονες¹. Η νόσος χαρακτηρίζεται ιδιαίτερα σοβαρή με μέση επιβίωση που εκτιμάται στα 2 με 5 έτη μετά την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Υπολογίζεται ότι η θνητότητα από την ΙΠΙ είναι μεγαλύτερη από τη θνητότητα αρκετών κακοηθειών².

Σημαντική πρόοδος έχει σημειωθεί την τελευταία δεκαετία στην έρευνα της ΙΠΙ¹⁻³. Βασική έρευνα πάνω στους μηχανισμούς της ίνωσης έχει ήδη οδηγήσει στην εφαρμογή νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων ενώ συγχρόνως έχει αναπτυχθεί, σε διεθνές επίπεδο, ένα ευρύ δίκτυο συνεργαζόμενων κλινικών κέντρων με στόχο τη συμμετοχή περισσότερων ασθενών σε νέα θεραπευτικά και ερευνητικά προγράμματα. Αποτέλεσμα αυτής της συλλογικής προσπάθειας είναι η ολοκλήρωση και η δημοσίευση σημαντικού αριθμού υψηλού επιπέδου μελετών με στόχο την κατανόηση αλλά και την αντιμετώπιση αυτής της μοιραίας νόσου.

ΝΕΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΒΑΣΙΖΟΜΕΝΕΣ ΣΕ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ (NEW EVIDENCE-BASED GUIDELINES)

Το 2000, η Αμερικανική Θωρακική Εταιρεία (ATS) από κοινού με την Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρεία (ERS) είχαν ανακοινώσει τις πρώτες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και τη θεραπεία της ΙΠΙ, αλλά και την παρακολούθηση και την αξιολόγηση της ανταπόκρισης των ασθενών στη χορηγούμενη θεραπεία³. Όμως, νέα δεδομένα που προέκυψαν από την έρευνα των τελευταίων ετών οδήγησαν στην ανάγκη να διατυπωθούν νέες ορθολογικές οδηγίες βασιζόμενες στα αποτελέσματα προηγούμενων σημαντικών μελετών. Έτσι δημιουργήθηκε μια διεθνής ομάδα επιστημόνων με ειδικό ενδιαφέρον για τις διάμεσες πνευμονοπάθειες (ILD) αλλά και με αναγνωρισμένο διεθνώς έργο σχετικό με τα νοσήματα αυτά (εκπροσωπώντας την ATS, την ERS, την Ιαπωνική Πνευμονολογική Εταιρεία (JRS) και την Λατινο-αμερικανική Πνευμονολογική Εταιρεία ALAT) με σκοπό την αναθεώρηση των προηγούμενων οδηγιών. Η ομάδα των επιστημόνων επισκόπησε την εκτεταμένη βιβλιογραφία, που έχει δημοσιευθεί τα τελευταία χρόνια σχετικά με την αντιμετώπιση της ΙΠΙ^{4,5} και δημοσίευσε νέες τεκμηριωμένες κατευθυντήριες οδηγίες με βάση ένα σύστημα βαθμονόμησης των υπαρ-

Αλληλογραφία:

Κατερίνα Αντωνίου

Λέκτορας Πνευμονολογίας,

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης,

e-mail: kantoniou@med.uoc.gr

χόντων ενδείξεων (evidence-based).

Οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες/συστάσεις βασίζονται, για πρώτη φορά, σε πραγματικές ενδείξεις προερχόμενες από την αξιολόγηση προηγούμενων μελετών. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να ελαχιστοποιείται το σφάλμα που δημιουργεί η υιοθέτηση της γνώμης των ειδικών, στην οποία κατά κύριο λόγο στηρίζονταν η μέχρι τώρα πρακτική για την αντιμετώπιση της ΙΠΙ.

Η επιτροπή, λαμβάνοντας υπόψη την έλλειψη τυχαιοποιημένων μελετών που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα των υπαρχόντων φαρμάκων, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η φαρμακευτική θεραπεία της ΙΠΙ είναι χωρίς όφελος για τους περισσότερους από τους ασθενείς. Για το λόγο αυτό κατέληξε σε συστάσεις οι οποίες αντιτίθενται στη χρήση των περισσότερων φαρμακευτικών σχημάτων και σκευασμάτων (Πίνακας 1).

Καμία γνωστή φαρμακευτική αγωγή δεν έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει θετικά την επιβίωση και την τελική έκβαση των ασθενών με ΙΠΙ. Οι ασθενείς με τη νόσο έχουν ανάγκη από σωστή και συχνή προσέγγιση και θα πρέπει να ενημερώνονται για τη φύση της νόσου τους και για την πρόγνωση της από τον θεράποντα ιατρό τους. Θα πρέπει επίσης να ενθαρρύνεται η συμμετοχή τους σε νέα φαρμακευτικά πρωτόκολλα ενώ είναι απαραίτητο να παραπέμπονται έγκαιρα για μεταμόσχευση. Ειδικά, οι ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να καταλήξουν σε σύντομο διάστημα από τη διάγνωση της νόσου θα πρέπει να αξιολογούνται άμεσα και να κατευθύνονται σε μεταμοσχευτικά κέντρα.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ψηφοφορίας της επιτροπής, η σύσταση "ισχυρό ναι" απευθύνεται στην πλειονότητα των ασθενών που θα ήθελαν να ακολουθήσουν θεραπευτική παρέμβαση με τη χρήση της μακροχρόνιας οξυγονοθεραπείας και σε όσους θα ήθελαν να υποβληθούν σε μεταμόσχευση πνεύμονα έφροσον βέβαια είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση. Η σύσταση "αδύναμο ναι" αναφέρεται στη χρήση των κορτικοστεροειδών κατά την οξεία παρόξυνση της ΙΠΙ, στη θεραπεία της ασυμπτωματικής γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης και στην εφαρμογή της πνευμονικής αποκατάστασης στην πλειονότητα των ασθενών, αλλά πολλοί δε θα ακολουθήσουν την παραπάνω θεραπευτική παρέμβαση. Στην κατηγορία "ισχυρό όχι" οι περισσότεροι ασθενείς δε θα ήθελαν την ακόλουθη θεραπευτική παρέμβαση και μόνο ένα μικρό ποσοστό θα την ακολουθήσει. Η θεραπεία αναφέρεται στη χρήση της μονοθεραπείας με κορτικοστεροειδή, κολχικίνη, κυκλοσπορίνη Α, στη συνδυασμένη αγωγή κορτικοστεροειδών με ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες, την ιντερφερόνη-γ-1b, το bosentan και etanercept.

ΠΙΝΑΚΑΣ. Θεραπευτικές επιλογές για την Ιδιοπαθή Πνευμονική Ίνωση

Φαρμακευτικοί παράγοντες

Σύσταση **ισχυρό όχι**

- μονοθεραπεία με κορτικοστεροειδή, κολχικίνη, κυκλοσπορίνη Α
- συνδυασμένη θεραπεία κορτικοστεροειδών και ανοσορρυθμιστικών παραγόντων
- ιντερφερόνη γάμμα-1b, Bosentan, και etanercept
- τριπλή θεραπεία (πρεδνιζόνη, αζαθειοπρίνη, και Ν-ακετυλοκυστεΐνη)
- βαρφαρίνη (αντιπηκτική αγωγή)
- [πρέπει να ενημερώνονται με βάση τα νέα δεδομένα]

Σύσταση **αδύναμο ναι**

- κορτικοστεροειδή για τις οξείες παροξύνσεις
- θεραπεία της ασυμπτωματικής γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης

Σύσταση **αδύναμο όχι**

- μονοθεραπεία με Ν-ακετυλοκυστεΐνη
- πιρφενιδόνη
- θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης που συνδέεται με τη νόσο

Άλλες σκέψεις

- Συμμετοχή σε κλινικές δοκιμές
- Μακροχρόνια οξυγονοθεραπεία σε ασθενείς με κλινικά σημαντική υποξαιμία στην ηρεμία (ισχυρό ναι)
- Μεταμόσχευση πνεύμονα στους κατάλληλους ασθενείς (ισχυρό ναι)
- Πνευμονική αποκατάσταση (αδύναμο ναι)
- Μηχανικός αερισμός στους ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια που οφείλεται στην ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση (αδύναμο όχι)
- Ανακουφιστική φροντίδα: έλεγχος των συμπτωμάτων (βήχας, δύσπνοια)
- Θεραπεία συννοσηροτήτων (π.χ., σύνδρομο απνοιών στον ύπνο, γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση, πνευμονική εμβολή ή εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική υπέρταση, εμφύσημα, παχυσαρκία, λοίμωξη του αναπνευστικού, πνευμοθώρακα, νεοπλάσματα του πνεύμονα, σακχαρώδη διαβήτη, κολπική αρρυθμία).

Στην κατηγορία "αδύναμο όχι" η πλειοψηφία των ασθενών δε θα ήθελε την ακόλουθη θεραπευτική παρέμβαση, αλλά πολλοί θα την ακολουθήσουν, δηλαδή οι ακόλουθες θεραπευτικές παρεμβάσεις δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την πλειοψηφία των ασθενών με ΙΠΙ, αλλά μπορεί να είναι μια λογική επιλογή σε μια μειοψηφία. Η επιτροπή περιλαμβάνει σε αυτή την κατηγορία τη μονοθεραπεία με Ν-ακετυλοκυστεΐνη, την πιρφενιδόνη,

τη θεραπεία της πνευμονικής υπέρταση που σχετίζεται με ΙΠΙ και τη χρήση του μηχανικού αερισμού σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια λόγω της ΙΠΙ.

ΤΑ ΝΕΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΜΕΤΑ ΤΗ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΤΩΝ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ

1. Η σύσταση “αδύναμο όχι” άλλαξε σε “ισχυρό όχι”:

α. Τριπλή θεραπεία β. Αντιπηκτική θεραπεία

Τα αποτελέσματα δύο τυχαιοποιημένων μελετών ελέγχου που δημοσιεύθηκαν μετά την ολοκλήρωση των εργασιών της επιτροπής έδειξαν αρνητικά αποτελέσματα από τη χορήγηση συνδυασμού πρεδνιζόνης, αζαθειοπρίνης, και Ν-ακετυλοκυστεΐνης (μελέτη PANTHER) καθώς και από την χορήγηση βαρφαρίνης (μελέτη ACE- IPF)^{6,7}.

2. Η περίπτωση της πιρφενιδόνης.

Το προηγούμενο έτος, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) ενέκρινε για πρώτη φορά τη χορήγηση της πιρφενιδόνης ως θεραπευτική αγωγή για την ΙΠΙ. Τα

αποτελέσματα δύο τυχαιοποιημένων μελετών ελέγχου (CAPACITY) έδειξαν ότι η πιρφενιδόνη μείωσε σημαντικά την έκπτωση της επί τοις εκατό της προβλεπόμενης FVC σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p < 0,005$)⁸. Η πιρφενιδόνη ήταν γενικά καλά ανεκτή από τους ασθενείς, ενώ συνήθεις παρενέργειες ήταν οι γαστρεντερικές ενοχλήσεις και η φωτοευαισθησία. Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα της μελέτης, σε συνδυασμό με τα πρόσφατα στοιχεία σχετικά με την προγνωστική σημασία των αλλαγών στην FVC και το 6MWT, παρέχουν περαιτέρω ενδείξεις σχετικά με το σημαντικό κλινικό όφελος από τη θεραπεία με την πιρφενιδόνη στους ασθενείς με ΙΠΙ^{9,10}. Σύμφωνα με τα παραπάνω στοιχεία, και εν αναμονή των αποτελεσμάτων από τις κλινικές δοκιμές που βρίσκονται σε εξέλιξη, η πιρφενιδόνη ως μονοθεραπεία μπορεί να θεωρηθεί ως μια “λογική” θεραπευτική προσέγγιση για την ΙΠΙ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Current guidelines for the management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis

**Katerina M. Antoniou¹,
Zoi Daniil²,
Vlassis Polychronopoulos³,
Spiros Papis⁴,
Demosthenes Bouros⁵**

¹Department of Thoracic Medicine, Medical School, University of Crete

²Department of Thoracic Medicine, Medical School, University of Thessaly,

³"Ygeia" Hospital, Athens

⁴2nd Department of Pneumology Medical School, University of Athens

⁵Department of Pneumology, Medical School, University of Thrace, Alexandroupolis

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic, progressive fibrosing interstitial pneumonia of unknown cause that is limited to the lungs¹. The disease is inevitably fatal, with an estimated median survival of 2–5 years following diagnosis; the mortality rate in IPF is higher than mortality associated with a number of malignancies².

The past decade has been important progress in the clinical investigation of IPF^{1–3}. Basic insight into the mechanisms of fibroproliferation has been translated into novel investigational agents. Networks of clinical centres capable of enrolling hundreds of patients in research studies have been developed, and multiple high-quality treatment trials have been successfully completed and published.

THE OLD CONSENSUS STATEMENT AND THE NEW EVIDENCE-BASED GUIDELINES

In 2000, the first statement/guidelines on the clinical management of IPF, jointly produced by the American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS), made recommendations for treatment, monitoring and assessment of response to treatment³. The imperative need for updated guidelines, this time evidence based, became increasingly apparent and recently, new evidence-based guidelines have been issued, based on the Grade system of the current evidence. Specifically, an international panel of experts in the field of interstitial lung diseases (ILD), representing the ATS, ERS, the Japanese Respiratory Society (JRS) and the Asociacion Latinoamericana de Torax (ATS/ERS/JRS/ALAT), reviewed the extensive literature published to date that is pertinent to the clinical management of IPF^{4,5}.

The resulting recommendations for the diagnosis and treatment interventions in IPF are, for the very first time, evidence-based and thus eliminate the bias of routines based on expert opinion and ongoing practices in the management of IPF.

The committee, taking into consideration the failure so far of randomized control trials to demonstrate clear pharmacological benefits reached the conclusion that pharmacological treatment is of no benefit for most of the patients with IPF, and therefore, makes recommendations against most forms of medication (Table 1).

Correspondence to:

Katerina Antoniou, MD, PhD,
Senior Lecturer in Thoracic Medicine, Medical School,
University of Crete, Heraklion, Crete,
e-mail: kantoniou@med.uoc.gr

TABLE. Treatment options for idiopathic pulmonary fibrosis

Pharmacological agents
Strong no recommendation: • monotherapy with corticosteroids; colchicine; cyclosporin A; • combined corticosteroid treatment and immune modulating treatment; • interferon gamma-1b; bosentan; etanercept Weak no recommendation [but needs to be updated on the basis of new evidence] • triple therapy (prednisone, azathioprine, and N-acetyl cysteine); • anticoagulation (warfarin) Weak yes recommendation • corticosteroids for acute exacerbations; and • treatment for asymptomatic gastro-oesophageal reflux Weak no recommendation • monotherapy with N-acetyl cysteine; • pirfenidone; • treatment of pulmonary hypertension associated with the disorder
Other considerations
• Participation in clinical trials • Long-term oxygen treatment for patients with clinically significant resting hypoxaemia (strong yes) • Lung transplantation for suitable patients (strong yes) • Pulmonary rehabilitation (weak yes) • Mechanical ventilation for patients with respiratory failure due to idiopathic pulmonary fibrosis (weak no) • Palliative care: symptom control (cough, dyspnoea) and comfort care • Treatment of comorbidities (e.g., sleep apnoea, gastro-oesophageal reflux, pulmonary embolus or deep venous thrombosis, pulmonary hypertension, emphysema, obesity, respiratory infection, pneumothorax, lung neoplasm, diabetes mellitus, atrial arrhythmia).

No known medical therapy has yet been documented to have enhanced the survival of and improved the outcome for patients with IPF. Physicians are required to spend adequate time with patients with IPF, to discuss their values, preferences and prognosis, both at the time of diagnosis and during the management of the disorder. Patients at increased risk of mortality should be considered for *lung transplantation*, and when this appears to be an appropriate solution, the patients should be evaluated and listed for lung transplantation in a timely manner; this includes those patients manifesting features/factors associated with high risk for mortality at the time

of diagnosis.

According to the results of the votes of the committee on the various possible forms of intervention, a “**strong yes**” refers to a majority of patients who would want to follow treatment intervention, and applies for the use of long-term oxygen therapy, and lung transplantation in appropriate cases. A “**weak yes**” refers to the use of corticosteroids for acute exacerbations of IPF, treatment of asymptomatic gastro-oesophageal reflux and pulmonary rehabilitation in the majority of patients, although many would not follow the above treatment intervention. In the “**strong no**” recommendations, most patients would not want the treatment intervention and only a small proportion would, and this refers to monotherapy with corticosteroids, colchicine, cyclosporine A, combined corticosteroid and immune modulator therapy, interferon- γ -1b, bosentan and etanercept.

In the “**weak no**” recommendations the majority of patients would not want the treatment intervention, but many would (i.e., the treatment interventions should not be used for the majority of patients with IPF, but may be a reasonable choice for a minority). Included in this category are monotherapy with NAC, pirfenidone, treatment of pulmonary hypertension associated with IPF and the use of mechanical ventilation in patients with respiratory failure due to IPF.

NEW DATA PUBLISHED AFTER THE PUBLICATION OF THE GUIDELINES

WEAK NO THAT CHANGED TO STRONG NO:

a. Triple Therapy, b. Anticoagulation The results of two randomized controlled trials (RCTs) published after the conclusion of the work of the committee documented harmful effects from the combination of prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine (PANTHER trial) and from warfarin (ACE-IPF trial)^{6,7}.

2. The case of pirfenidone Last year the European Medicines Agency (EMA) approved the first ever specific treatment for IPF, pirfenidone. Pooled analysis of primary end-point data from two RCTs (CAPACITY) showed that pirfenidone significantly reduced the decline in % predicted FVC compared to placebo ($p < 0.005$)⁸. Pirfenidone was generally well tolerated, with the most common side-effects being gastrointestinal discomfort and photosensitivity. The pooled study results, coupled with recent data regarding the prognostic significance of changes in FVC and 6MWT, provide further evidence of a clinically

meaningful treatment benefit from pirfenidone in patients with IPF^{9,10}. According these data, and pending the results of ongoing clinical trials, pirfenidone monotherapy can be viewed as a “rational” therapeutic approach for IPF.

REFERENCES

1. Bouros D, Antoniou KM. Current and future therapeutic approaches in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2005; 26:693–702.
2. Du Bois RM. Strategies for treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:129–40.
3. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International Consensus Statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646–664.
4. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788–824.
5. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: new evidence and an improved standard of care in 2012. *Lancet* 2012; 380: 699–701
6. Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:1968–77.
7. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, et al. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network (IPFnet). A Placebo-Controlled Randomized Trial of Warfarin in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012. [Epub ahead of print]
8. Noble PW, Albera C, Bradford WZ et al; the CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377:1760–9.
9. Bouros D. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011;377:1727–9
10. Antoniou KM, Bouros D. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: could it be a panacea? *Pneumon* 2011; 4: 349–354

Λοιμώξεις υπεζωκότα

Σύγχρονα δεδομένα, ερωτήματα και απαντήσεις στην αντιμετώπιση

**Γρηγόρης Στρατάκος¹,
Σταύρος Ανευλαβής²,
Χρυσσαυγή Τεροβίτου³,
Μάριος Ε. Φρουδαράκης²**

¹Α' Πνευμονολογική Κλινική Εθνικού
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών,
²Πνευμονολογική Κλινική Δημοκρίτειου
Πανεπιστημίου Θράκης,
³Πνευμονολογική Κλινική Νοσοκομείου
Καβάλας,

Οι λοιμώξεις του υπεζωκότα αποτελούν σημαντικό πρόβλημα της δημόσιας υγείας, διότι εξακολουθούν να παρουσιάζουν υψηλή θνητότητα και θνησιμότητα: ακόμη και σήμερα στην Ευρώπη, 15% των ασθενών με λοίμωξη του υπεζωκότα θα πεθάνει από τη νόσο¹. Βασικός σκοπός της θεραπείας είναι η ίαση του ασθενή. Ωστόσο σήμερα επίσης αναζητείται η ταυτόχρονη μείωση της θνητότητας και θνησιμότητας της νόσου, μειώνοντας τη παραμονή των ασθενών στο νοσοκομείο, αποφεύγοντας τη χειρουργική επέμβαση, παράμετροι οι οποίοι προσδίδουν τόσο στη θνητότητα όσο και στο κόστος νοσηλείας¹. Ο υπεύθυνος μικροοργανισμός απομονώνεται μόνο στο 1/3 των περιπτώσεων. Ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας σήμερα απομονώνεται μόνον στο 10%, ενώ αυξάνεται η επίπτωση του στρεπτόκοκκου *milleri*, του χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου καθώς επίσης και των αναερόβιων². Η αυξημένη επίπτωση των ανθεκτικών στη μεθικιλίνη σταφυλοκόκκων αύξησε τόσο τις επιπλοκές όσο και τη θνητότητα. Η συγκεκριμένη μικροβιολογία πρέπει κυρίως να λαμβάνεται υπόψη στη θεραπευτική αντιμετώπιση.^{2,3}

Δεδομένα, ερωτήματα και απαντήσεις στη θεραπευτική αντιμετώπιση

Αντιβίωση

Η βάση της θεραπευτικής αντιμετώπισης είναι η αντιβίωση³. Η πρώτη γραμμής θεραπεία πρέπει να λαμβάνει υπόψη την πιθανή μικροβιολογία ανάλογα με τη χώρα (η κάθε χώρα έχει τη δική της μικροβιακή διαφοροποίηση), το ιστορικό του ασθενούς (ανοσοκαταστολή ή μη, συνήθειες, συνοδά νοσήματα), το εάν πρόκειται για εξωνοσοκομειακή ή ενδονοσοκομειακή και να προσαρμόζεται σε δεύτερο χρόνο εφόσον απομονώνεται το ή τα παθογόνα μικρόβια. Μία λογική πρώτης γραμμής θεραπεία πρέπει να συνδυάζει πενικιλίνη ή πενικιλίνη με β-λακταμάση σε συνδυασμό με μετρονιδαζόλη για τις εξωνοσοκομειακές λοιμώξεις του υπεζωκότα³. Για την Ενδονοσοκομειακή αγωγή εφόδου ο συνδυασμός αντιμετώπισης του σταφυλόκοκκου MRSA και των αναερόβιων είναι το ζητούμενο³.

Παροχέτευση

Η αντιμικροβιακή θεραπεία εφόδου πρέπει να συνοδεύεται από παροχέτευση, όταν^{3,4}: η συλλογή είναι εμπύημα, έχει απομονωθεί παθογόνο μικρόβιο, είναι επιπλεγμένη με διαφραγμάτια στον υπέρηχο, ή στην υπολο-

Αλληλογραφία:

Μάριος Φρουδαράκης
Πνευμονολογική Κλινική
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης
68100 Αλεξανδρούπολη
Τηλ: 2551075335 – Fax: 2551030343

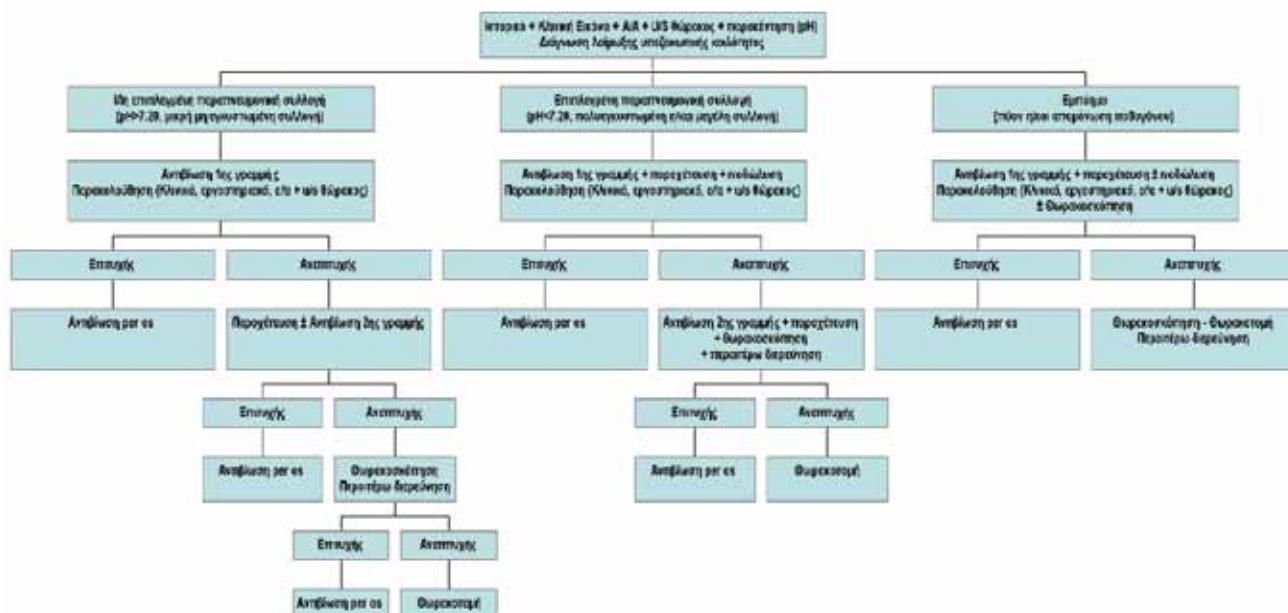
γιστική τομογραφία θώρακος που πραγματοποιείται κατά την εισαγωγή του ασθενούς, ή/και το pH του πλευριτικού υγρού είναι <7.20 (με την προϋπόθεση να έχει ληφθεί σωστά και γνωρίζοντας ότι είναι δυνατόν να κυμένεται ανάλογα με την εγκύστωση⁵), ή καταλαμβάνει τουλάχιστον το μισό του ημιθωρακίου στην ακτινογραφία θώρακος^{3,4}. Το υπερηχογράφημα θώρακος που πραγματοποιείται στο κρεβάτι του ασθενούς από τον πνευμονολόγο, αποτελεί σήμερα το gold standard (απλή, γρήγορη και φθηνή μέθοδος με σχεδόν 100% διαγνωστική αξία) για την ανίχνευση εγκυστώσεων στις λοιμώξεις του υπεζωκότα⁶⁻⁸. Επίσης τόσο η τοποθέτηση (εντόπιση της μεγαλύτερης εγκύστωσης) όσο και η παρακολούθηση της συλλογής και η αφαίρεση του θωρακοσωλήνα εξαρτάται σημαντικά από τα ευρήματα του υπερήχου θώρακος (ταυτόχρονα με την ύφεση της σπηκτικής κατάστασης) ο οποίος είναι πλέον απαραίτητος στον χειρισμό των ασθενών με λοιμώξεις του υπεζωκότα⁴.

Ένα σημαντικό και αναπάντητο μέχρι σήμερα ερώτημα είναι η διάμετρος του θωρακοσωλήνα που πρέπει να χρησιμοποιείται για παροχέτευση⁹. Αν και φαίνεται ότι η προτίμηση είναι στους σωλήνες μεγάλης διαμέτρου (κατά French) σε σχέση με αυτούς με μικρή διότι διευκολύνουν περισσότερο την κάθαρση, αυτό δεν έχει απόλυταδειχθεί. Επίσης πρέπει να γνωρίζουμε για την διάμετρο French, ότι διαφέρει ανάλογα με την εταιρεία που μας προμηθεύει. Για την ίδια διάμετρο (π.χ. 14Fr) η μία εταιρεία αναφέρεται στην εσωτερική διάμετρο του σωλήνα, ενώ μία άλλη στην εξωτερική.

Ινωδολυτικά

Η χρησιμότητα των ινωδολυτικών αποτελεί σήμερα αντικείμενο έρευνας. Στην προηγούμενη δεκαετία πραγματοποιήθηκαν αρκετές μελέτες ενδουπεζοκωτικής έγχυσης στρεπτοκινάσης ή ουροκινάσης φάσης II, μερικές τυχαίοποιημένες vs έγχυσης φυσιολογικού ορού^{10,11}. Αν και τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά οι ασθενείς που περιελήφθησαν ήσαν λίγοι στον αριθμό, ώστε να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα. Η MIST 1 κλινική μελέτη¹², ήταν ουσιαστικά η πρώτη ευρεία μελέτη (άνω των 1000 ασθενών) η οποία τυχαίοποίησε ασθενείς υπό στρεπτοκινάση vs παροχέτευση. Η στρεπτοκινάση δεν βρέθηκε να προσφέρει σημαντικό όφελος στην θνησιμότητα. Ωστόσο, και δικαίως, επικρίθηκε διότι παρουσίαζε σοβαρά μεθοδολογικά προβλήματα όπως, η τοποθέτηση του θωρακοσωλήνα δεν πραγματοποιήθηκε υποβοηθούμενη από απεικονιστική μέθοδο, οι χειρισμοί δεν έγιναν απαραίτητα από εκπαιδευμένο προσωπικό, η διαστρωμάτωση των ασθενών ανάλογα με το στάδιο δεν έγινε σωστά (παραπνευμονική συλλογή δεν είναι το ίδιο με το εμπύημα), ενώ η θνησιμότητα δεν θα πρέπει να αποτελεί το primary end point¹³⁻¹⁶. Πράγματι είναι δύσκολο να γίνει αντιληπτό πώς ένας ασθενής είναι δυνατό να πεθάνει ένα χρόνο μετά από λοίμωξη του υπεζωκότα (!).

Εν τω μεταξύ πρόσφατα εμφανίσθηκαν μελέτες φάσης II με νεώτερα ινωδολυτικά όπως το recombinant tissue plasminogen activator (r-TPA), με ενδιαφέροντα αποτελέσματα^{17,18}. Η πρόσφατη MIST 2 κλινική μελέτη¹⁹ από



ΕΙΚΟΝΑ 1. Πρακτική αντιμετώπιση των λοιμώξεων του υπεζωκότα

την ίδια βρετανική ομάδα τυχαιοποίησε σε 4 ομάδες, ασθενείς υπό placebo, r-TPA, DNase ή συνδυασμό r-TPA – DNase, αποφεύγοντας τα μεθοδολογικά προβλήματα της MIST 1. Βρέθηκε ότι ασθενείς που έλαβαν την ενδουπεζωκοτική έγχυση του συνδυασμού r-TPA – DNase, βελτίωσαν σημαντικότερα την ακτινογραφία θώρακος (primary end-point), με ταυτόχρονη μείωση των ημερών νοσηλείας και την ένδειξη χειρουργικής αντιμετώπισης vs placebo¹⁹. Ωστόσο η βελτίωση των ακτινολογικών ευρημάτων ως primary end-point αμφισβητείται, διότι είναι γνωστό ότι τα ακτινολογικά ευρήματα είναι ανεξάρτητα της κλινικής και λειτουργικής κατάστασης του ασθενούς και είναι δυνατόν να υφεθούν πλήρως σε δεύτερο χρόνο, ανεξαρτήτως θεραπείας²⁰. Η πρόσφατη μετα-ανάλυση²¹ που περιέλαβε όλες τις τυχαιοποιημένες μελέτες (συμπεριλαμβανομένης και της MIST 2), αναδεικνύει το μέγεθος του προβληματισμού, λόγω έλλειψης ικανών τυχαιοποιημένων τυφλά κλινικών δοκιμών με σωστή μεθοδολογία και στατιστική δύναμη (power of the study)²¹. Ωστόσο ταυτόχρονα, αναδεικνύει όφελος συνολικά υπέρ της ομάδας που έλαβε ενδουπεζωκοτική έγχυση ινοδωλυτικών στις επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές²¹ και ουσιαστικά επιβεβαιώνει μία παλαιότερη ανάλυση²² η οποία αναδεικνύει τη χρησιμότητα των ινοδωλυτικών λαμβάνοντας υπόψη ως primary end-point την αποφυγή της χειρουργικής επέμβασης (το οποίο είναι και το σωστό πράγματι) .

Χειρουργική αντιμετώπιση

Εάν ναι ή όχι πρέπει να καταφύγουμε σε χειρουργική θεραπεία και πότε (άμεσα ή μετά από κάποιο διάστημα εμφάνισης των συμπτωμάτων), αποτελεί αναπάντητο ερώτημα στην αντιμετώπιση του εμπυήματος. Η ένδειξη εφαρμογής της θωρακοσκοπικής χειρουργικής (video-assisted thoracoscopic surgery - VATS) υποστηρίζεται από την κλασσική ταξινόμηση του Light²³, καθώς επίσης και από τις πρόσφατες θέσεις ομοφωνίας της BTS³. Πράγματι, οι δύο «τυχαιοποιημένες» μελέτες που πραγματοποιήθηκαν συγκρίνοντας την αποτελεσματικότητα της θωρακοσκοπικής χειρουργικής σε σχέση με την κλασσική θεραπεία (αντιβίωση + παροχέτευση), ανέδειξαν σημαντικό όφελος της θωρακοσκοπικής αντιμετώπισης ως προς την αποτελεσματικότητα, τη διάρκεια παροχέτευσης και την συνολική παραμονή στο νοσοκομείο^{24,25}. Ωστόσο, και οι δύο πάσχουν από σοβαρά μεθοδολογικά προβλήματα καθ'ότι δεν ήταν τυφλές και συμπεριέλαβαν μικρό αριθμό ασθενών τελικά, ώστε να μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα ως προς το όφελος της χειρουργικής

αντιμετώπισης³. Συζήτηση με τον θωρακοχειρουργό θα πρέπει να γίνεται σε περίπτωση εμμένουσας σήψης με συνοδό πλευριτική συλλογή, αφού βεβαίως αποκλεισθεί υποκείμενη νόσος (π.χ. βρογχογενής καρκίνος) ή αναποτελεσματική παροχέτευση, με συμπληρωματικές εξετάσεις όπως βρογχοσκόπηση, και υπολογιστική τομογραφία θώρακος³. Συνολικά, οι ενδείξεις για χειρουργική θεραπεία φαίνεται να ελαττώνονται και στις λοιμώξεις, όπως και σε άλλα νοσήματα του υπεζωκότα²⁶: η ένδειξη πρέπει να είναι στην κρίση του θεράποντα γιατρού, ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς, και βέβαια το ζητούμενο δεν θα πρέπει να είναι η εξομάλυνση των ακτινολογικών ευρημάτων, αλλά η ύφεση της σηπτικής κατάστασης.

Πλευροσκόπηση

Οι λοιμώξεις του υπεζωκότα είναι δυνατόν να αντιμετωπισθούν αποτελεσματικά με πλευροσκόπηση υπό τοπική αναισθησία ή/και μέθη, όταν γίνεται άμεσα^{27,28}. Επίσης με αυτόν το τρόπο, φαίνεται ότι μειώνεται σημαντικά το κόστος νοσηλείας²⁹. Ωστόσο δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα της πλευροσκόπησης με την κλασσική θεραπεία ή την χειρουργική αντιμετώπιση³⁰, καθώς επίσης χρειάζεται εξειδικευμένο κέντρο και προσωπικό για την εφαρμογή της πλευροσκόπησης ειδικά στις περιπτώσεις εμπυήματος⁴. Επίσης το gold standard, για την είσοδο στην υπεζωκοτική κοιλότητα σε ασθενείς με παραπνευμονική συλλογή που πρόκειται να υποβληθούν σε πλευροσκόπηση είναι το υπερηχογράφημα θώρακος³¹.

Συμπέρασμα

Συνολικά, ο χειρισμός ασθενούς με λοίμωξη της υπεζωκοτικής κοιλότητας αποτελεί αντικείμενο εξειδικευμένου κέντρου, ώστε να μειωθεί η ανάγκη για χειρουργική επέμβαση και συνεπώς η θνητότητα και θνησιμότητα: οι διαγνωστικοί και θεραπευτικοί παράμετροι που υπεισέρχονται στην αντιμετώπιση είναι πολλοί και εξειδικευμένοι. Η καλή γνώση της νόσου και της κάθε ξεχωριστής περίπτωσης, καθώς επίσης και οι ενδείξεις των θεραπευτικών επιλογών με τη χρονική στιγμή εφαρμογή τους αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο για την έγκαιρη και σωστή αντιμετώπιση (Γράφημα 1) όχι μόνο προς όφελος του ασθενή, αλλά και της κοινότητας με την σημαντική και αποτελεσματική μείωση του κόστους που προκαλεί.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Pleural Infection

Current facts, Questions and Answers for the Management

**Grigoris Stratakis¹,
Stavros Anevlavis²,
Chrisavgi Terovitou³,
Marios E. Froudarakis²**

¹1st Department of Respiratory Medicine,
National Kapodistrian University of Athens,
²Department of Pneumology, Medical
School, Democritus University of Thrace,
²2nd Department of Respiratory Medicine,
General Hospital of Kavala

Pleural infections are a major health problem, due to their high morbidity and mortality: in Europe, 15 % of patients with pleural infection will die due to the disease¹. The major goal of the management is the therapy of the patient. Also the goal is to reduce the morbidity and the mortality of the disease, reducing the in hospital stay, and avoiding the surgical treatment, factors that add to the mortality and to the cost of the treatment¹. The etiopathogenic agent is found in only 1/3 of the cases. Nowadays, streptococcus pneumoniae is cultured in only 10%, while the incidence of Streptococcus milleri, Staphylococcus aureus and anaerobes is increasing². The increased incidence of methicillin resistant staphylococci (MRSA) has lead to increased complications as well as increased mortality. The treatment plan must always encounter the above mentioned microbiology^{2,3}.

Facts, Questions and Answers to the Treatment

Antibiotics

The keystone of the therapy is the antibiotic treatment³. The 1st line antibiotic treatment must be based on the local microbiology (every country has its own common microbes), the history of the patient (immunosuppression or not, habits, coexisting illnesses), if the infection is community acquired or hospital acquired. The antibiotic therapy must be changed accordingly if there is a positive culture of the pleural fluid. A 1st line treatment must contain penicillin or β -lactamase penicillin combined with metronidazole for the community acquired infections³. For the hospital acquired infection there must be a combination covering MRSA and anaerobes³.

Chest tube drainage

The antimicrobial treatment must be combined with tube thoracocentesis when: there is empyema, there is a positive pleural fluid culture, when the pleural effusion is a complicated pleural effusion with loculations on chest ultrasonography or on chest computer tomography, and/or the pH of the pleural fluid is <7.20 (with the requirement that it has been done correctly and keeping in mind that different loculations can have different pH⁵), and if the pleural effusion is more than half of the hemithorax on chest x-ray^{3,4}. The chest ultrasonography can be done by a respiratory physician on the bed side and it is the gold standard (simple, fast and cheap method with

Correspondence to:

Marios E. Froudarakis
Department of Pneumology
Medical School, Democritus University of Thrace
68100 Alexandroupolis, Greece
Tel: +302551075335 / Fax: +302551030343
e-mail: mfroud@med.duth.gr

almost 100% diagnostic value) for detecting loculated pleural effusions⁶⁻⁸. Also, the identification of the biggest loculation for the insertion of the chest tube, the monitoring of the pleural effusion and the removing of the chest tube, depend on the findings of the chest ultrasound, which is necessary for managing patients with pleural infections⁴.

An important and not yet solved until now question is the diameter of the chest tube that must be used for tube thoracocentesis⁹. Although are preferred tubes with big diameter (in French) compared with smaller diameter tubes due to better results in removing the fluid, this has not been proved yet. Also, we must have in mind that the diameter varies between the manufacturing companies. For the same diameter (e.g. 14 French), one company refers to inner diameter while another refers to the outer diameter.

Fibrinolytics

Nowdays, the usefulness of fibrinolytics is under investigation. In the previous decade, there were many phase II studies of intrapleural instillation of streptokinase or urokinase, few of them randomized vs instillation of normal saline^{10,11}. Although the results were encouraging,

the number of patients enrolled in the studies was small in order to have definite conclusions. The MIST 1 study¹² was the first large (more than 1000 patients) study to randomize patients with streptokinase vs tube thoracocentesis alone. Streptokinase was not found to offer significant improvement in the mortality of the patients. There was a lot of criticism for the methodology of the study as the tube insertion was not guided, the insertion was not done in all the cases by experienced personnel, the stratification of the stages of the pleural effusion was not done correctly (parapneumonic effusion and empyema is not the same stage), while mortality should not be the primary end point¹³⁻¹⁶. Indeed it is difficult to understand how a patient dies a year after a pleural infection (!).

Recently, phase II studies were published with newer fibrinolytics such as, recombinant tissue plasminogen activator (r-TPA), with interesting results^{17,18}. The MIST 2 clinical study¹⁹, from the same British team that published MIST 1 study, randomized in four groups patients with placebo, r-TPA, DNase or combination of r-TPA – DNase, without the pitfalls of the MIST 1 study. Patients with the intrapleural instillation of the combination r-TPA – DNase, improved significantly chest x-ray (primary end point) with reduction in the days of hospitalization and referral

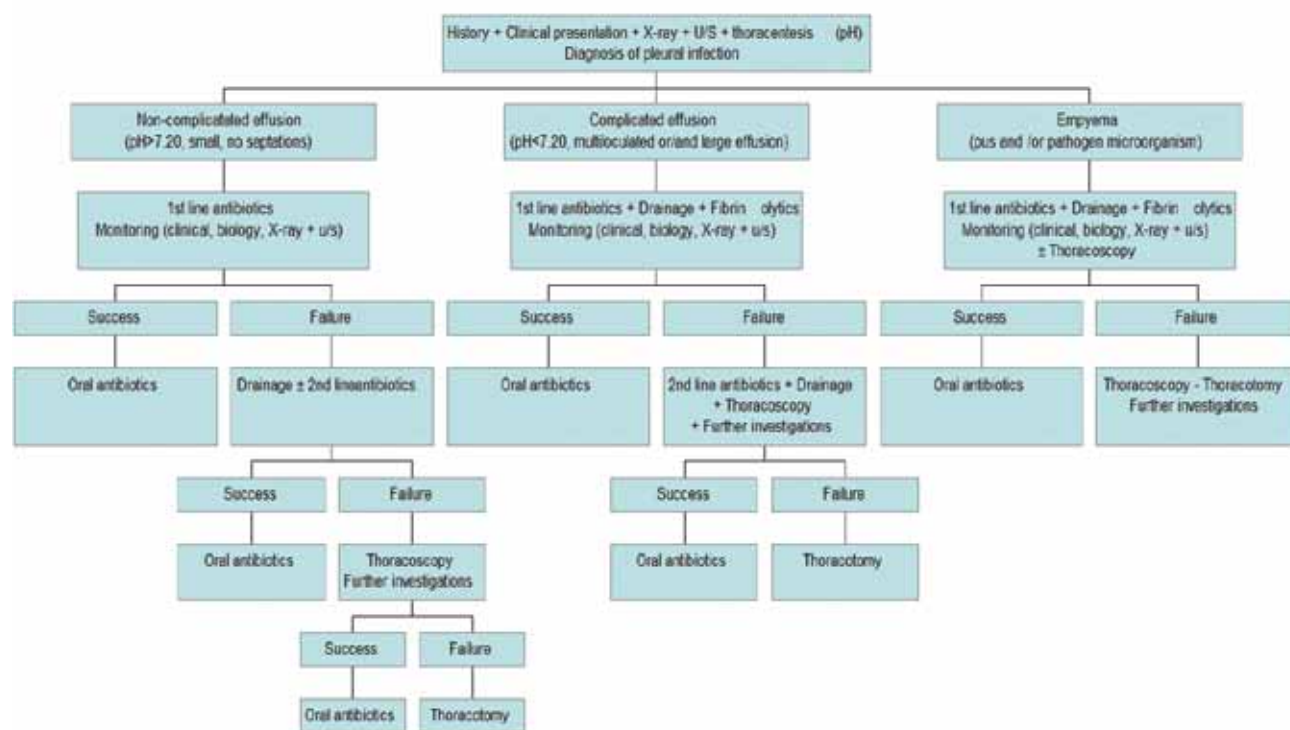


FIGURE 1. Practical management of pleural infections

for surgery as compared with the patients that received placebo¹⁹. However, the improvement of the chest x-ray as primary end point is under question as the x-ray findings are independent of the clinical and functional situation of the patient and may improve later, without any particular treatment²⁰. In a recent meta-analysis which included all the randomized trials (including MIST 2 trial), concerns are stated due to lack of randomized, blinded clinical trials with the right methodology and power of the study²¹. However, there is overall benefit for the group of patients with complicated parapneumonic pleural effusions that received intrapleural instillation of fibrinolytics²¹, results that confirm the findings of an earlier analysis²² that states the usefulness of fibrinolytics when the primary end point was the avoidance of surgical treatment (which is the right primary end point indeed).

If an empyema must be treated surgically (early or late in the course of the disease) is still a matter of debate. The use of video-assisted thoracoscopic surgery VATS is suggested by the classification of Light²³, and from the recent guidelines of British Thoracic Society (BTS)³. The two randomized trials that compared the usefulness of VATS vs classical treatment (antibiotics and tube thoracocentesis) showed significant benefit of the treatment with VATS for the duration of chest drainage, and the overall stay in the hospital^{24,25}. However both studies have methodological pitfalls as are not blinded and the number of patients enrolled was small in order to draw firm conclusions for the benefit of VATS treatment³.

Consultation with a thoracic surgeon must be done when there is persistent sepsis with pleural effusion, and other undergoing situations have been excluded (e.g. bronchogenic cancer), or unsuccessful drainage, with additional examinations such as bronchoscopy and chest computer tomography³. Overall, the indications for surgical management of pleural infections are diminishing as is happening with other pleural diseases²⁶; the indication is in the hands of the clinician and depends on the clinical situation of the patient. The objective is the treatment of sepsis and not the "treatment" of the chest x-ray findings.

Medical thoracoscopy-Pleuroscopy

Pleural infections can be treated successfully by pleuroscopy under local anesthesia and/or conscious sedation when it is done early in the course of the disease^{27,28}. With this method, also the cost of hospitalization is reduced significantly²⁹. However, there are no studies comparing pleuroscopy with the classic treatment or VATS treatment³⁰. For pleuroscopy, there is a need for specialized

centers and personnel, especially in situations like empyema⁴. The gold standard examination to introduce the trocar for pleuroscopy in patients with parapneumonic pleural effusions is the chest ultrasound³¹.

Conclusion

Overall, the management of a patient with pleural infection must be done in specialized centers, in order to diminish the surgical referrals and the morbidity and mortality. The diagnostic and therapeutic parameters of the management of pleural infection are many and specific. The good understanding of the disease and of each individual case as well as the indications of the therapeutic choices and when to apply them are the keystone for the successful management (figure 1) not only for the benefit of the patient but also for the community with significant reduction of cost.

REFERENCES

1. Froudarakis ME. Diagnostic work-up of pleural effusions. *Respiration* 2008;75:4-13.
2. Maskell NA, Batt S, Hedley EL, Davies CW, Gillespie SH, Davies RJ. The bacteriology of pleural infection by genetic and standard methods and its mortality significance. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:817-823.
3. Davies HE, Davies RJ, Davies CW. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010;65(Suppl 2):ii41-53.
4. Koegelenberg CFN, Diacon AH, Bolliger CT. Parapneumonic pleural effusion and empyema. *Respiration* 2008;75:241-250.
5. Rahman NM, Mishra EK, Davies HE, Davies RJ, Lee YC. Clinically important factors influencing the diagnostic measurement of pleural fluid pH and glucose. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:483-490.
6. Yang PC, Luh KT, Chang DB, Wu HD, Yu CJ, Kuo SH. Value of sonography in determining the nature of pleural effusion: analysis of 320 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159:29-33.
7. Chen KY, Liaw YS, Wang HC, Luh KT, Yang PC. Sonographic septation: a useful prognostic indicator of acute thoracic empyema. *J Ultrasound Med* 2000;19:837-843.
8. Diacon AH, Brutsche MH, Soler M. Accuracy of pleural puncture sites: a prospective comparison of clinical examination with ultrasound. *Chest* 2003;123:436-441.
9. Rahman NM, Maskell NA, Davies CW, et al. The relationship between chest tube size and clinical outcome in pleural infection. *Chest* 2010;137:536-543.
10. Bouros D, Schiza S, Tzanakis N, Chalkiadakis G, Drositis J, Siafakas N. Intrapleural urokinase versus normal saline in the treatment of complicated parapneumonic effusions and empyema. A randomized, double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:37-42.

11. Diacon AH, Theron J, Schuurmans MM, Van de Wal BW, Bolliger CT. Intrapleural streptokinase for empyema and complicated parapneumonic effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:49-53.
12. Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ, et al. U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med* 2005;352:865-874.
13. Diacon AH, Koegelenberg CF, Bolliger CT. A trial of intrapleural streptokinase. *N Engl J Med* 2005;352:2243-2245; author reply -5.
14. Bouros D. A trial of intrapleural streptokinase. *N Engl J Med* 2005;352:2243-2245; author reply -5.
15. Rosa UW. A trial of intrapleural streptokinase. *N Engl J Med* 2005;352:2243-2245; author reply -5.
16. Keenan SP. Streptokinase did not reduce mortality or need for surgical drainage in pleural infection. *ACP J Club* 2005;143:40.
17. Ray TL, Berkenbosch JW, Russo P, Tobias JD. Tissue plasminogen activator as an adjuvant therapy for pleural empyema in pediatric patients. *J Intensive Care Med* 2004;19:44-50.
18. Froudarakis ME, Kouliatsis G, Steiropoulos P, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of pleural infections in adults. *Respir Med* 2008;102:1694-1700.
19. Rahman NM, Maskell NA, West A, et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. *N Engl J Med* 2011;365:518-526.
20. Jimenez Castro D, Diaz G, Perez-Rodriguez E, Light RW. Prognostic features of residual pleural thickening in parapneumonic pleural effusions. *Eur Respir J* 2003;21:952-955.
21. Janda S, Swiston J. Intra-pleural Fibrinolytic Therapy for Treatment of Adult Parapneumonic Effusions and Empyemas: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2012;142:401-411.
22. Cameron RJ, Davies HRHR. Intra-pleural fibrinolytic therapy versus conservative management in the treatment of adult parapneumonic effusions and empyema. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008. p. CD002312.
23. Light RW. A new classification of parapneumonic effusions and empyema. *Chest* 1995;108:299-301.
24. Wait MA, Sharma S, Hohn J, Dal Nogare A. A randomized trial of empyema therapy. *Chest* 1997;111:1548-1551.
25. Bilgin M, Akcali Y, Oguzkaya F. Benefits of early aggressive management of empyema thoracis. *ANZ J Surg* 2006;76:120-122.
26. Davies HE, Rosenstengel A, Lee YC. The diminishing role of surgery in pleural disease. *Curr Opin Pulm Med* 2011;17:247-254.
27. Tassi GF, Davies RJ, Noppen M. Advanced techniques in medical thoracoscopy. *Eur Respir J* 2006;28:1051-1059.
28. Kern L, Robert J, Brutsche M. Management of parapneumonic effusion and empyema: medical thoracoscopy and surgical approach. *Respiration* 2011;82:193-196.
29. Soler M, Wyser C, Bolliger CT, Perruchoud AP. Treatment of early parapneumonic empyema by "medical" thoracoscopy. *Schweiz Med Wochenschr* 1997;127:1748-1753.
30. Froudarakis ME. New challenges in medical thoracoscopy. *Respiration* 2011;82:197-200.
31. Brutsche MH, Tassi GF, Gyorik S, et al. Treatment of sonographically stratified multiloculated thoracic empyema by medical thoracoscopy. *Chest* 2005;128:3303-3309.